



Programa de Doctorado en Especialidades Médicas

***Utilidad de la ecografía
intraoperatoria en la cirugía del cáncer
de tiroides***

Tesis Doctoral presentada por

GADA HOUSARI MARTÍN

Directores:

DR. MIGUEL ÁNGEL DELGADO MILLÁN

DRA. JULIA BUJÁN VARELA

Alcalá de Henares, 2015

DEDICATORIA:

A mi madre, con todo mi cariño, por permanecer siempre a mi lado en todo momento y ayudarme en más de lo que debía y podía.

A mi padre, por enseñarme a no perder el rumbo pese a las circunstancias adversas.

Al Dr. Pérez de Oteyza modelo de profesionalidad y buen hacer, por su apoyo y ánimo constante.

A la Dra. Tortolero, por ser un ejemplo de superación y enseñarme a afrontar los retos con perseverancia y paciencia.

A Dolores Rufo, por su disponibilidad permanente, su apoyo y amistad incondicional.

AGRADECIMIENTOS:

Agradecer al Dr. Delgado su apoyo, su paciencia infinita, la confianza que ha depositado en mí, y sobre todo su amistad. Sin él este proyecto no habría tenido comienzo y menos aún final.

A la Dra. Buján mi más sincero agradecimiento por la ayuda incondicional que siempre me ha ofrecido, por su calidad como persona y como profesional. Es mi ejemplo a seguir.

Al Dr. Ballesta, radiólogo del Hospital Universitario de Getafe, por su inestimable ayuda y colaboración, gracias a él y su experiencia hemos podido realizar este trabajo.

A la Dra. Elviro y a la Dra. Guijarro del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de Getafe por su colaboración en el manejo de nuestros pacientes.

LISTADO DE ABREVIATURAS:

CT: Cáncer de tiroides

CDT: Cáncer diferenciado de tiroides

CPT: Cáncer papilar de tiroides

MCPT: Microcarcinoma papilar de tiroides

CFT: Cáncer folicular de tiroides

CMT: Cáncer medular de tiroides

MEN: Síndrome de neoplasia endocrina múltiple

TC: Tomografía computarizada

RMN: Resonancia magnética nuclear

PET: Tomografía por emisión de positrones

PAAF: Punción aspiración con aguja fina

BMN: Bocio multinodular

HPT: Hiperparatiroidismo

18-FDG-PET: Tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa

TSH: Hormona estimulante del tiroides

PTH: Hormona paratiroidea

NLR: Nervio laríngeo recurrente

NLS: Nervio laríngeo superior

Ac anti-TG: Anticuerpos antitiroglobulina

Ac anti-TPO: Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea

TG: Tiroglobulina

RCT: Rastreo corporal total

Ecografía IOP: Ecografía intraoperatoria

ÍNDICE:

- I. Introducción
 1. Epidemiología del cáncer de tiroides
 2. Etiología
 - 2.1. Historia familiar
 - 2.2. Factores hormonales y reproductivos
 - 2.3. Enfermedad tiroidea pre-existente
 - 2.4. Radiaciones ionizantes
 - 2.5. Déficit de yodo
 - 2.6. Alteraciones genéticas
 3. Tipos de cáncer de tiroides
 - 3.1. Cáncer diferenciado de tiroides
 - 3.1.1. Cáncer papilar
 - 3.1.2. Cáncer folicular
 - 3.2. Cáncer medular
 - 3.3. Cáncer anaplásico
 - 3.4. Linfomas, metástasis al tiroides y tumores inusuales
 - 3.4.1. Linfomas
 - 3.4.2. Metástasis al tiroides
 - 3.4.3. Tumores inusuales
 4. Manejo del cáncer diferenciado de tiroides
 - 4.1. Formas de presentación
 - 4.1.1. Nódulo tiroideo
 - 4.1.2. Adenopatía cervical
 - 4.1.3. Metástasis a distancia
 - 4.1.4. Microcarcinoma
 - 4.2. Manejo del nódulo tiroideo
 - 4.2.1. Historia clínica y examen físico
 - 4.2.2. Pruebas de laboratorio
 - 4.2.3. Métodos diagnósticos
 - 4.2.4. Manejo terapéutico
 - 4.2.5. Seguimiento
 - 4.2.6. El nódulo tiroideo en niños y mujeres embarazadas
 - 4.3. Objetivos del manejo
 - 4.4. Métodos diagnósticos para la estadificación preoperatoria
 - 4.5. Tratamiento quirúrgico
 - 4.5.1. Tipos de procedimientos
 - 4.5.2. Indicaciones de tiroidectomía
 - 4.5.3. Indicaciones de linfadenectomía cervical
 - 4.5.4. Controversias relativas a la linfadenectomía profiláctica
 - 4.5.5. Controversias relativas a la extensión de la linfadenectomía lateral
 - 4.6. Complicaciones de la cirugía

- 4.6.1. Parálisis del nervio laríngeo recurrente
- 4.6.2. Parálisis del nervio laríngeo superior
- 4.6.3. Hipoparatiroidismo
- 4.6.4. Hematoma
- 4.6.5. Lesiones vasculares
- 4.6.6. Lesión del conducto torácico
- 4.6.7. Lesiones de la tráquea
- 4.6.8. Lesiones del esófago cervical
- 4.6.9. Edema
- 4.6.10. Complicaciones de la herida
- 4.6.11. Otras lesiones nerviosas
- 4.7. Estadificación y pronóstico
- 4.8. Tratamiento con radioyodo
- 4.9. Tratamiento hormonal
- 4.10. Seguimiento inicial y a largo plazo
 - 4.10.1. Seguimiento inicial
 - 4.10.2. Seguimiento a largo plazo
- 4.11. Manejo de las recidivas y metástasis
 - 4.11.1. Recidiva en el lecho tiroideo o en los ganglios linfáticos regionales
 - 4.11.2. Metástasis a distancia en varios órganos
 - 4.11.3. Metástasis pulmonares
 - 4.11.4. Metástasis óseas
 - 4.11.5. Metástasis cerebrales
- 4.12. Radioterapia externa
- 4.13. Quimioterapia
- 4.14. Nuevas terapias y ensayos clínicos
- 5. Manejo del cáncer medular de tiroides
 - 5.1. Formas de presentación
 - 5.2. Métodos diagnósticos para la estadificación preoperatoria
 - 5.3. Tratamiento quirúrgico
 - 5.4. Estadificación y pronóstico
 - 5.5. Tratamiento hormonal
 - 5.6. Tratamiento adyuvante
 - 5.7. Seguimiento
 - 5.8. Manejo de las recidivas
 - 5.9. Manejo de las metástasis a distancia y tratamiento paliativo
- 6. Ecografía tiroidea
 - 6.1. Introducción
 - 6.2. Indicaciones
 - 6.3. Técnica
 - 6.4. Ecografía preoperatoria de tiroides
 - 6.4.1. Características de los nódulos tiroideos
 - 6.4.2. PAAF guiada con ecografía

- 6.4.3. Identificación de adenopatías cervicales
 - 6.5. Ecografía intraoperatoria de tiroides
 - 6.6. Ecografía en el seguimiento postoperatorio
- II. Hipótesis y objetivos
 - 1. Hipótesis
 - 2. Objetivos
- III. Material y métodos
 - 1. Tipo de estudio
 - 2. Tipo de muestra
 - 3. Intervención quirúrgica
 - 4. Otros tratamientos y seguimiento
 - 5. Valoración de las complicaciones de la cirugía
 - 6. Ecografía intraoperatoria tiroidea
 - 7. Análisis estadístico
 - 7.1. Estadística descriptiva
 - 7.2. Contraste de hipótesis
 - 7.3. Análisis multivariante
- IV. Resultados
 - 1. Análisis descriptivo de la muestra y estratificado según si se ha realizado o no ecografía intraoperatoria
 - 1.1. Datos sociodemográficos
 - 1.2. Comorbilidad y riesgo anestésico
 - 1.3. Etiología y forma de presentación
 - 1.4. Clasificación TNM
 - 1.5. Descripción de pacientes con cirugía previa
 - 1.6. Pruebas diagnósticas preoperatorias
 - 1.7. Tratamiento quirúrgico
 - 1.8. Complicaciones de la cirugía
 - 1.9. Niveles de tiroglobulina
 - 1.10. Anatomía patológica
 - 1.11. Tratamiento adyuvante
 - 1.12. Metástasis a distancia
 - 2. Análisis comparativo de los pacientes con recidiva en el seguimiento
 - 3. Análisis comparativo de los pacientes intervenidos por recidiva
 - 4. Análisis multivariante
 - 4.1. Regresión logística para caracterizar pacientes con y sin ecografía intraoperatoria
 - 4.2. Seguimiento y recidiva
 - 4.3. Regresión logística para caracterizar pacientes con y sin recidiva
 - 4.4. Supervivencia libre de enfermedad
- V. Discusión
- VI. Conclusiones
- VII. Bibliografía

I. INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología del cáncer de tiroides

Las lesiones malignas del tiroides pueden tener origen en el epitelio folicular, en las células parafoliculares o células C, o bien pueden corresponder a otros tumores menos frecuentes como linfomas, sarcomas o metástasis.

Los tumores derivados del epitelio folicular se dividen en:

- CDT: CPT, CFT, carcinoma de células de Hürthle
- Carcinoma indiferenciado: anaplásico

Los tumores derivados de las células parafoliculares o células C corresponden al CMT.

El CT es el más frecuente de los cánceres endocrinos. Es actualmente el 8º cáncer más frecuente en los Estados Unidos, representando el 3,8% de todos los nuevos casos de cáncer en este país (1). Datos de la SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) estimaron 62.980 nuevos casos diagnosticados de CT y 1.890 fallecidos por dicho motivo en 2014 (2).

Es más frecuente en las mujeres con una proporción de 3:1 y habitualmente se diagnostica entre los 45-54 años, siendo la edad media al diagnóstico de 50 años (**gráfico 1**) (2).

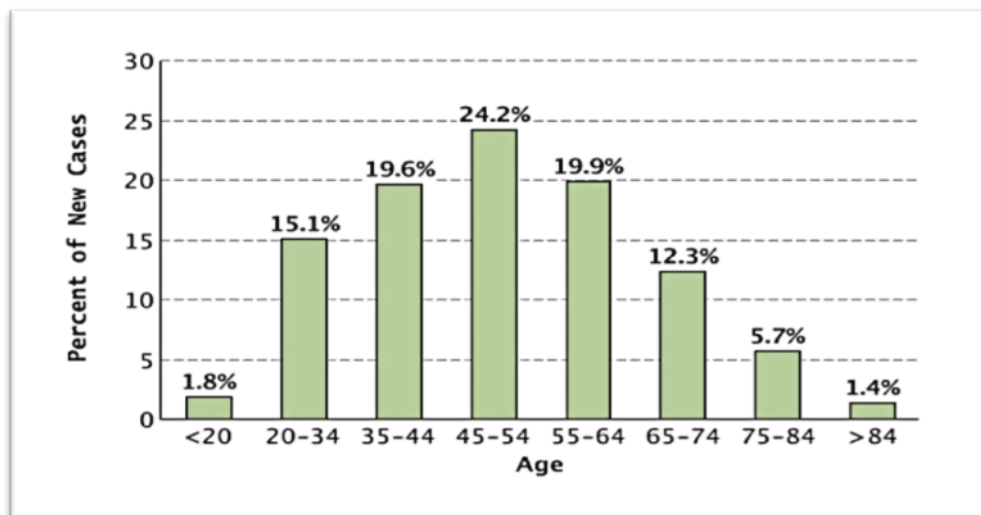


Gráfico 1. Porcentaje de nuevos casos de CT por grupo de edad (datos por cada 100.000 habitantes, todas las razas y ambos sexos). SEER 2007-2011 (2).

En función del tipo histológico, el 90-95% de los CT corresponden a CDT, constituyendo el CPT el 70% de los mismos y el CFT el 10-25%. La incidencia de CPT ha aumentado rápidamente en hombres y mujeres, con un incremento del 189% en los Estados Unidos

entre 1973 y 2003, siendo el incremento más rápido en la incidencia que en cualquier otra lesión maligna en dicho país. La incidencia anual se ha triplicado con respecto a las tres últimas décadas a expensas principalmente de CPT de pequeño tamaño, así pues el 49% del incremento en la incidencia es debido a cánceres $\leq 1\text{cm}$ y el 87% a cánceres $\leq 2\text{cm}$ (3). Esto puede ser debido a la mayor resolución de la ecografía y el aumento en su uso, así como al diagnóstico y tratamiento precoz (4). El cáncer anaplásico es una variante muy agresiva que supone menos del 1% de los CT en Estados Unidos. El 6% corresponde a CMT, de los cuales un 20-30% están asociados a síndromes familiares (MEN 2).

Según el estudio realizado por la SEER se observa en el **gráfico 2** el porcentaje de pacientes con CT según el estadio que presentan en el momento del diagnóstico y la supervivencia relativa a 5 años de cada uno de ellos. La supervivencia en la enfermedad localizada es del 99,9% y con afectación ganglionar es del 97,6% (2).

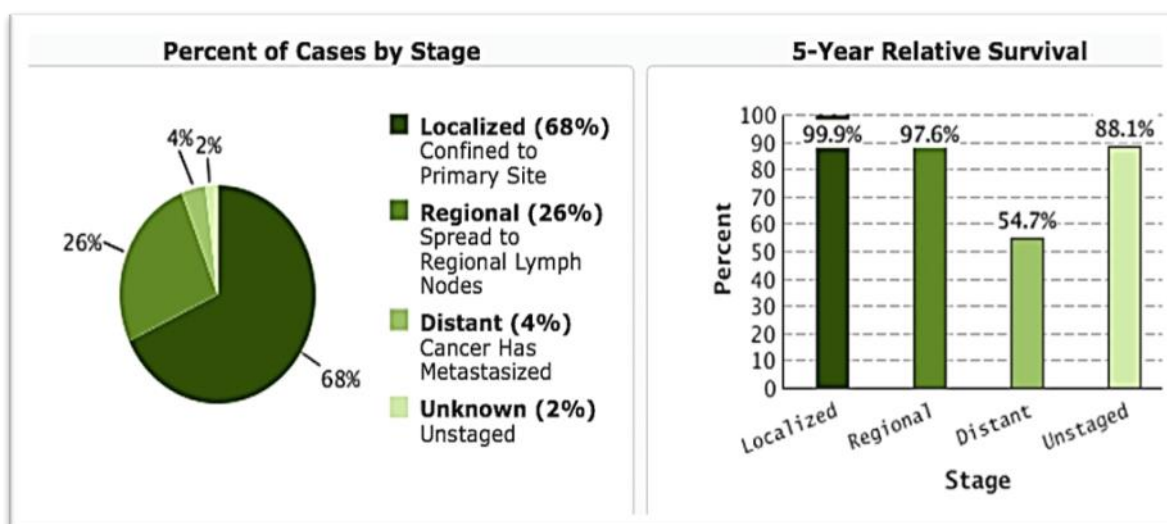


Gráfico 2. Porcentaje de casos y supervivencia relativa a 5 años según el estadio al diagnóstico del CT (datos para todas las razas y ambos sexos). SEER 2004-2010 (2).

Al igual que se ha observado un aumento del 5,5% anual de nuevos casos de CT en los últimos 10 años, el porcentaje de muertes ha incrementado una media del 0,8% anual entre 2002-2011. La supervivencia relativa a 5 años se muestra en el **gráfico 3**, y es del 98,2% en 2006 (2).

En función del tipo histológico, el CDT es el que mejor pronóstico tiene con una supervivencia a 10 años de aproximadamente el 90%, mientras que la supervivencia de los cánceres indiferenciados y anaplásicos es del 14% (5).

La tasa de mortalidad por CT es de 0,5/100.000 habitantes. El porcentaje de muertes por grupo de edad se refleja en el **gráfico 4**, siendo mayor en el grupo entre 75-84 años con una media de edad a los 73 años (2).

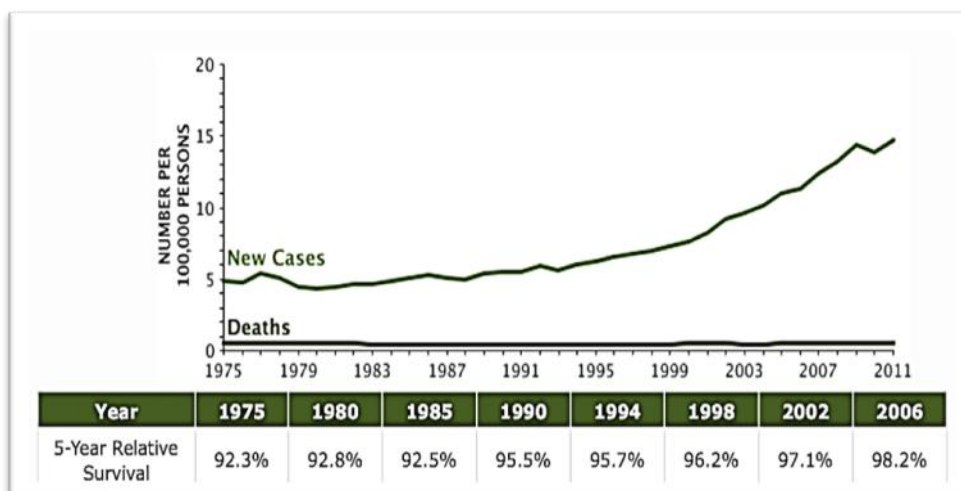


Gráfico 3. Nuevos casos, muertes y supervivencia relativa a 5 años en el CT (porcentajes ajustados por edad, datos de todas las razas y ambos sexos). SEER 1975-2011 (2).

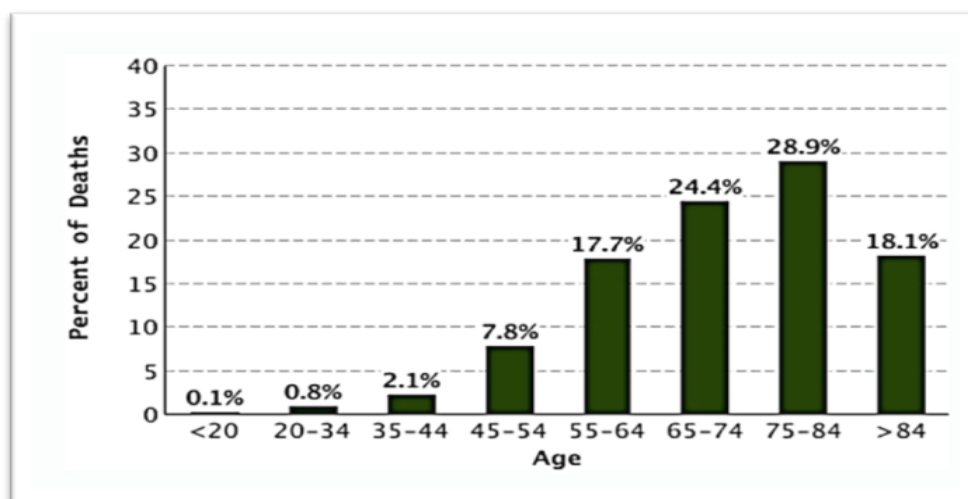


Gráfico 4. Porcentaje de muertes por grupo de edad en el CT (datos por cada 100.000 habitantes, todas las razas y ambos sexos). SEER 2007-2011 (2).

En nuestro país la incidencia de nuevos casos de CT en 2012 según el estudio GLOBOCAN fue de 2.059, de los cuales 1.361 correspondieron a mujeres. El número total de fallecidos por dicha causa fue de 286 y la prevalencia estimada a 5 años fue de 8.097 casos. En la **tabla 1** se puede comparar la incidencia, la prevalencia a 5 años y la mortalidad en España con respecto a la Unión Europea y a nivel mundial, así como su distribución en función del sexo (6).

		INCIDENCIA (%)	PREVALENCIA (%)	MORTALIDAD (%)
HOMBRES	MUNDIAL	68.179 (0,9)	271.270 (1,8)	12.627 (0,3)
	UE	9.722 (0,7)	38.383 (1)	1.369 (0,2)
	ESPAÑA	698 (0,5)	2.791 (0,9)	100 (0,2)
MUJERES	MUNDIAL	229.923 (3,5)	934.805 (5,4)	27.142 (0,8)
	UE	27.718 (2,3)	110.661 (3,2)	2.268 (0,4)
	ESPAÑA	1.361 (1,6)	5.306 (2,1)	186 (0,5)
TOTAL	MUNDIAL	298.102 (2,1)	1.206.075 (3,7)	39.769 (0,5)
	UE	37.440 (1,4)	149.044 (2,1)	3.637 (0,3)
	ESPAÑA	2.059 (1)	8.097 (1,4)	286 (0,3)

Tabla 1. Datos de incidencia, prevalencia a 5 años y mortalidad en hombres, mujeres y ambos sexos (total) en la población mundial, en la Unión Europea (UE) y en España en el año 2012. GLOBOCAN 2012 (6).

Los datos previstos en España por el estudio GLOBOCAN para el 2015 aparecen reflejados en el **gráfico 5**, la incidencia de CT estimada es de 1.959 casos, correspondiendo 485 casos a varones y 1.474 a mujeres (7). Según el estudio EUROCARE-4 en el que se muestran datos de supervivencia a 5 años en países europeos de pacientes diagnosticados entre 1995-1999 y seguidos hasta finales de 2003, la supervivencia para el CT en España es del 82%, similar a la media europea (82,9%) (8).

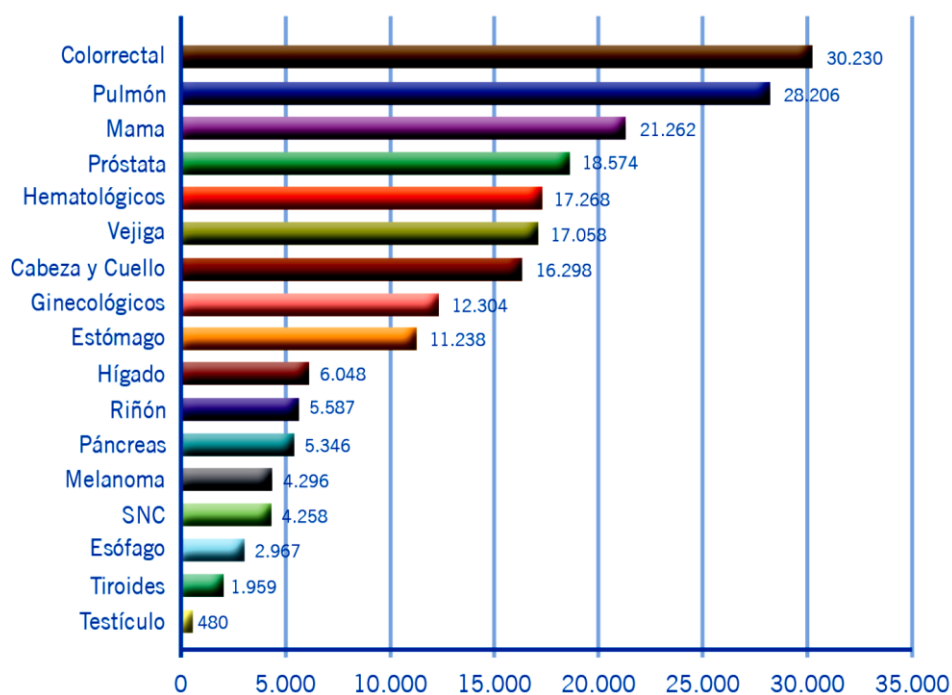


Gráfico 5. Incidencia de cáncer en España por tipo de tumor (estimado para el año 2015). GLOBOCAN 2015 (7).

2. Etiología

2.1. HISTORIA FAMILIAR

La presencia en un familiar de primer grado de CT o de algún síndrome que incluya CT (poliposis familiar, síndrome de Carney, MEN2, síndrome de Werner, síndrome de Cowden) incrementa el riesgo de que un nódulo sea maligno. En algunos estudios se ha descrito un incremento 10 veces mayor de CT en familiares de pacientes con esta patología. A diferencia del CPT, el CFT no se ha asociado con síndromes familiares (9).

2.2. FACTORES HORMONALES Y REPRODUCTIVOS

La mayor proporción de mujeres con respecto a varones en el CT ha hecho postular múltiples teorías sobre la relación de los estrógenos y de otros factores hormonales en el desarrollo del CT. Sin embargo, a día de hoy todavía se desconoce su implicación.

En algunos estudios, se ha observado una relación débil entre el CT y la edad tardía de la menarquia o del primer parto. La paridad o el uso de anticonceptivos orales se han asociado a un pequeño incremento en el riesgo, a diferencia del número de partos o el tratamiento hormonal sustitutivo (10).

2.3. ENFERMEDAD TIROIDEA PRE-EXISTENTE

Muchos estudios han intentado averiguar si la presencia de patología tiroidea benigna aumenta el riesgo de CT. La mayoría describen una asociación entre ambos, principalmente en el caso del bocio, aunque puede haber diversas explicaciones que lo justifiquen, tales como el mayor seguimiento y el mayor número de exploraciones realizadas en estos pacientes. A día de hoy, la importancia clínica de este hecho todavía no está clara (10).

2.4. RADIACIONES IONIZANTES

Las radiaciones ionizantes pueden causar distintas mutaciones genéticas que conllevan a la transformación maligna. Esta asociación es mucho más fuerte en el CT que en otros cánceres, y es el único factor ambiental de riesgo bien establecido como causante del mismo. Así mismo, es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del CPT, siendo rara su asociación con el CFT.

El riesgo es mayor en aquellos pacientes expuestos durante la infancia y con altas dosis de radiación, y es válido tanto para las radiaciones con propósito médico como para la exposición a radiación ambiental.

El uso de la radioterapia externa en niños y adultos jóvenes entre 1950 y 1960 para el tratamiento del acné y la tonsilitis demostró un aumento en la incidencia de CDT (principalmente CPT) a los 5 años de la exposición. Así mismo, los pacientes sometidos a radioterapia externa por otros motivos como el linfoma de Hodgkin han tenido un incremento en la incidencia de nódulos tiroideos y cáncer (hasta un 30-35% de los

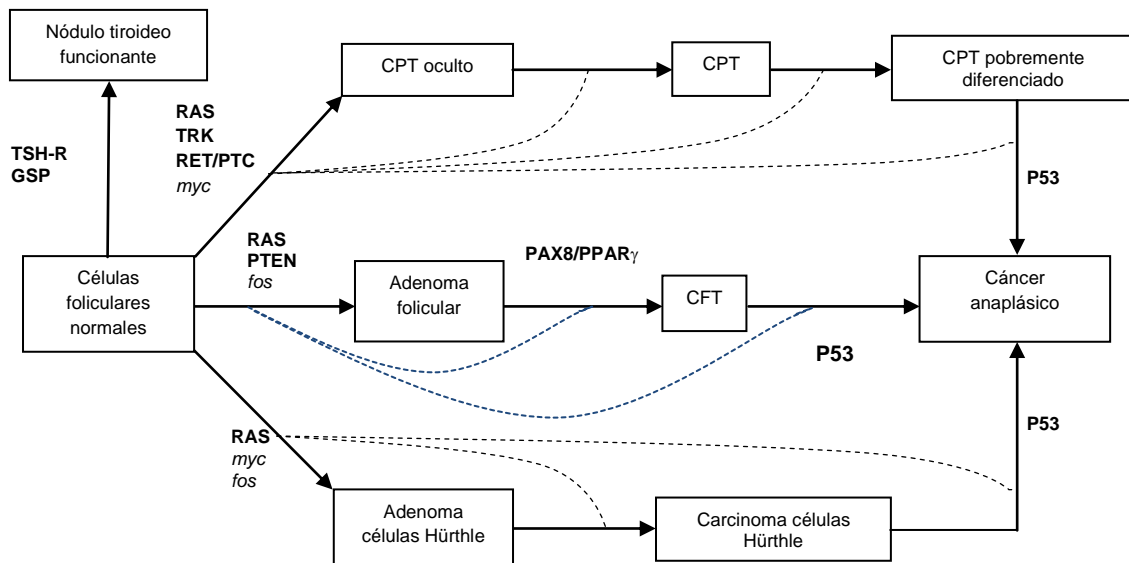
pacientes expuestos). En cuanto a las radiaciones ambientales, la incidencia de CT aumentó 100 veces en los niños afectados por el accidente de Chernobyl que con respecto a la incidencia previa a dicho acontecimiento (10).

2.5. DÉFICIT DE IODO

El déficit de iodo no se ha relacionado claramente con un aumento en la incidencia global de CT, sin embargo, se ha observado una mayor prevalencia de CFT en áreas con déficit de iodo (10). El impacto de los suplementos de iodo en la mortalidad por CFT es controvertido (11).

2.6. ALTERACIONES GENÉTICAS

Las alteraciones genéticas son la clave de la carcinogénesis, pueden ser hereditarias o adquiridas como consecuencia de infecciones virales (oncogénesis viral), de la exposición ambiental a radiaciones o incluso por condiciones de inflamación crónica. El resultado conlleva a la transformación de las células hacia un estado de crecimiento descontrolado, a la pérdida de la diferenciación celular normal y de la apoptosis, y a adquirir la capacidad para invadir y metastatizar.



Los factores de crecimiento y las proteínas transductoras de señales también influyen en el inicio y /o la progresión de las neoplasias tiroideas.



Figura 1. Eventos genéticos que tienen lugar en la oncogénesis tiroidea (los principales aparecen señalados en negrita). Las líneas discontinuas para cada tipo histológico indican que la progresión de adenoma a carcinoma no siempre es la secuencia de progresión en la carcinogénesis. EGF: epidermal growth factor. TGFβ: transforming growth factor beta. IGF: insulin-like growth factor. TSH-R: receptor de TSH (13).

Las alteraciones genéticas que ocasionan la aparición del CT incluyen la mutación de proto-oncogenes (que se encargan de controlar el crecimiento y la diferenciación celular) y la pérdida de la función de genes supresores de tumores (10, 12, 13). En la **figura 1** y en la **tabla 2** se reflejan las alteraciones genéticas que ocurren en la oncogénesis tiroidea y los principales genes implicados en la misma.

Genes	Tipo histológico		Prevalencia	Alteración molecular
<u>Oncongenes</u>	TSH-R y GSP	Adenoma funcionante	3-82%	Mutaciones puntuales en el dominio transmembrana de TSHR y GSP
	TRK	CPT	6-20%	Activación del receptor de la tirosina quinasa
	RET/PTC	CPT	20%. Mayor con la exposición a radiación (>60%)	Activación del receptor de la tirosina quinasa
	RAS	Adenoma funcionante CPT CFT Pobremente diferenciado/anaplásico	Puede estar presente 10% 40-50% 55%	Mutaciones puntuales que activan la cascada de señalización de MAPK
	BRAF	CPT Pobremente diferenciado/anaplásico	45%. Asociado a extensión extratiroidea y recidiva 20%	Mutaciones puntuales que activan la cascada de señalización de MAPK
<u>Genes supresores de tumores</u>	PAX8/PPARγ	CFT	35%. Asociado con invasión vascular	Reordenamientos que inhiben la acción de PPARγ sobre la diferenciación celular
	p53	Pobremente diferenciado/anaplásico	70%. Evento tardío en la carcinogénesis	Mutaciones puntuales y delecciones que perjudican la reparación del daño celular y la apoptosis
	PTEN	CPT CFT Pobremente diferenciado/anaplásico	<5% <10% ≈14%	Mutaciones en PTEN inactivan su acción inhibitoria sobre la vía de PI3K-AKT

Tabla 2. Principales genes implicados en la oncogénesis tiroidea (10,13)

Las mutaciones o los reordenamientos en los genes que codifican las proteínas de la vía de MAPK (mitogen-activated protein kinase) son críticas en el desarrollo y la progresión del CDT. Esta cascada de activación incluye las proteínas transmembrana RET y NTRK1 (neurotrophic receptor-tyrosina kinase 1). Las mutaciones en las tirosina quinasa RET y NTRK1 resultan en productos conocidos como RET/PTC y TRK respectivamente.

El oncogen RET/PTC ha recibido gran atención en los estudios de oncogénesis tiroidea y está bien caracterizado. Este oncogen se da en el 20-40% de los CPT esporádicos en adultos, aunque es más frecuente en niños y con el antecedente de exposición a radiación donde las cifras son superiores al 60% (10). Por otro lado, un 20% de los CMT son

hereditarios y están asociados al síndrome MEN 2 que se produce por mutaciones en el gen RET. Los distintos tipos de MEN 2 son manifestaciones fenotípicas de las mutaciones del mismo gen y pueden aislarse en el 90-98% de los casos. Sin embargo, el 6% de los CMT esporádicos también tienen mutaciones del gen RET, por lo que todos los pacientes con CMT deben realizarse el estudio genético (14).

La cascada de activación de RET y NTRK1 incluye la posterior activación de RAS, BRAF, MEK y finalmente de MAPK.

Las mutaciones de RAS raramente se han relacionado con el CPT, dándose en aproximadamente el 10% de los mismos y principalmente en la variante folicular. Hay cuatro isoformas de RAS (HRAS, KRAS A, KRAS B y NRAS), y su mutación es la alteración genética más frecuente en el adenoma folicular y en el CFT. No son específicas del CFT ya que se dan con menor frecuencia en el CPT, en el anaplásico y en el pobremente diferenciado. El CFT asociado a esta mutación parece estar relacionado con una naturaleza más agresiva (10, 15, 16).

La mutación de BRAF es la alteración genética más frecuente en el CPT esporádico y corresponde aproximadamente al 45% de todos estos tumores. Generalmente se encuentran en el CPT clásico o en la variante de células altas, pero no en la variante folicular. La mutación más frecuente es la conocida como BRAF^{V600E}. En estudios recientes, se ha observado una asociación entre la mutación de BRAF y características más agresivas como los subtipos histológicos de alto riesgo, la presencia de afectación extratiroidea y metástasis ganglionares. Así mismo, se ha descrito en estos casos un incremento en la mortalidad relativa a la enfermedad y se ha considerado como un factor pronóstico independiente en la recidiva del CPT. Otra característica de los pacientes con esta mutación es su menor avidez por el radioyodo y por lo tanto, su menor respuesta a dicho tratamiento. Aunque menos frecuentemente se han encontrado mutaciones de BRAF en el cáncer anaplásico y en el pobremente diferenciado (10, 17-19).

Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con CFT presentan una mutación en la proteína de fusión PAX8-PPAR γ , con menor frecuencia se ha relacionado con los adenomas foliculares, y su detección puede ser de utilidad en la distinción entre ambas lesiones (10, 20).

La pérdida de función del gen supresor de tumores p53 es muy rara en los CT bien diferenciados pero puede verse en más del 20% de los pobremente diferenciados y en aproximadamente el 70% de los anaplásicos. Su mutación se considera un evento tardío en la carcinogénesis y está relacionada con la dediferenciación y la progresión tumoral (10).

3. Tipos de cáncer de tiroides

3.1. CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

3.1.1. Cáncer papilar

El CPT corresponde al 70-80% de las lesiones malignas tiroideas. Su incidencia en mujeres respecto a varones es de 2,5:1 y ocurre principalmente entre los 30 y 50 años.

Es un tumor de estirpe epitelial que muestra diferenciación celular folicular y se caracteriza por la formación de papilas y/o alteraciones nucleares típicas.

Suele presentarse como una neoplasia invasiva de bordes mal definidos, aunque a veces puede presentar una cápsula de consistencia firme. El color normalmente es blanquecino y pueden existir calcificaciones e incluso metaplasia ósea.

Las papilas están formadas por un tallo fibrovascular cubierto por un revestimiento de epitelio neoplásico. El núcleo es oval con contornos irregulares y pliegues en forma de indentaciones, tiene un aspecto vacío que le ha dado el nombre de núcleo “claro”, en “vidrio esmerilado” u “Orphan Annie’s eyes”. Las mitosis son excepcionales o ausentes. Actualmente, las características del núcleo han llegado a sustituir a las papilas en el diagnóstico histológico del CPT. Otra estructura clásicamente relacionada son los cuerpos de psammoma, que corresponden a calcificaciones redondeas que se dan en el 40-50% de casos y son casi patognomónicos de este tumor (14).

Sus características morfológicas típicas hacen que el diagnóstico definitivo se pueda realizar con una citología obtenida mediante PAAF.

En cuanto a la capacidad de diseminación de este tumor, se ha observado que muestra predilección por invadir los vasos linfáticos, siendo muy frecuente la aparición de metástasis ganglionares. Un 5-10% tienen adenopatías palpables al diagnóstico, más de un 30% tienen adenopatías detectables en la ecografía preoperatoria, y teniendo en cuenta el estudio de las linfadenectomías realizadas por CPT, más del 90% van a tener metástasis ganglionares microscópicas. Otra característica importante es que son multifocales en el 70% de los casos, y un 19-61% son bilaterales (14).

A pesar de que el CPT se extiende típicamente por vía linfática, las metástasis a distancia suponen un 10-20% de casos, siendo los sitios más frecuentes el pulmón y el hueso (14).

La invasión de estructuras peritiroideas se da en el 10%, siendo las más frecuentemente afectadas los músculos infrahioideos y la tráquea.

Las variantes histológicas más importantes del CPT figuran en la **tabla 3**.

3.1.2. Cáncer folicular

Constituye el 10% de las lesiones malignas tiroideas. La proporción de mujeres con respecto a varones es de 3:1 y se da en población más mayor con un pico de incidencia entre los 40 y 60 años.

Es un tumor de estirpe epitelial que muestra evidencia de diferenciación folicular y que no cumple criterios histopatológicos de otros tipos de neoplasias tiroideas. Se caracteriza por la similitud con la arquitectura folicular normal y la formación de una cápsula.

VARIANTE	FRECUENCIA	CARACTERÍSTICAS
Encapsulado	8-13,8%	Mejor pronóstico. Supervivencia próxima al 100%
Folicular	8-13%	Pronóstico similar al CPT convencional
Células claras		Curso clínico similar
Células altas	4-13%	Mayor extensión extratiroidea. Mayor frecuencia de metástasis a distancia y recidivas
Células columnares		Gran agresividad con metástasis tempranas y muerte precoz
Esclerosis difusa	1,6-5,7%	Peor pronóstico que el CPT convencional
Sólida o trabecular		Gran tendencia al crecimiento extratiroideo y a las metástasis pulmonares

Tabla 3. Variantes histológicas del CPT (14).

El diagnóstico de malignidad se basa en la demostración de invasión capsular y/o vascular. Para confirmar el diagnóstico el tumor tiene que infiltrar el espesor completo de la cápsula. La invasión vascular es un signo de malignidad más seguro que la invasión capsular y las células se deben proyectar dentro de la luz del vaso a modo de trombosis que atraviesa la pared. Debido a ello, no es posible realizar el diagnóstico con la PAAF a diferencia de en el CPT, sino que precisa el estudio histológico de la pieza.

En el CFT se pueden distinguir dos patrones de crecimiento, el mínimamente invasivo y la invasión extensa. El mínimamente invasivo está limitado a la infiltración microscópica de la cápsula sin invasión vascular. El CFT con invasión extensa se extiende más allá de la cápsula invadiendo los vasos sanguíneos y el parénquima tiroideo adyacente, y puede estar relacionado con mayor riesgo de metástasis a distancia. Los CFT que sólo invaden la cápsula se han denominado también “microinvasivos”.

A diferencia del CPT, el CFT suele ser solitario en el 90% de los casos. La afectación ganglionar es infrecuente y se da en menos del 10% de los casos. Tiene mayor

tendencia a invadir los vasos sanguíneos por lo que se asocia a un 33% de metástasis a distancia, principalmente en pulmón y hueso (14).

Las variantes histológicas del CFT corresponden a (14):

- Carcinoma de células de Hürthle, de células oncocíticas u oxífilas: La célula oxífila no está presente normalmente en el tiroides y corresponde a una célula folicular modificada. Esta variante representa el 2-6% de los CFT y se da en pacientes entre los 60 y 75 años. Con frecuencia son multicéntricos y la afectación ganglionar es mayor que en el CFT típico con un 25%. El pronóstico es peor con mayor tasa de recidivas y mortalidad (30% a 10 años). Tan sólo un 10% de pacientes presentan captación de radioyodo.
- Variante de células claras: poco frecuente.
- Variante insular o pobremente diferenciada: Representa el 10% de los CFT y se desarrolla generalmente en el contexto de un BMN. Tiene un elevado potencial metastásico y una alta tasa de recidivas.

3.2. CÁNCER MEDULAR

Constituye el 4-10% de los CT. Su origen se encuentra en las células parafoliculares o células C productoras de calcitonina que provienen de la cresta neural.

Un 80% son formas esporádicas y el resto son hereditarias de forma autosómica dominante asociadas al síndrome MEN 2 (MEN 2A, MEN 2B y el cáncer medular de tiroides familiar o CMTF). La forma esporádica o la perteneciente al síndrome MEN 2B tienen peor pronóstico. En el caso del síndrome MEN 2A y 2B es importante descartar la presencia de otros componentes del síndrome como el HPT y el feocromocitoma (principalmente este último previo a la intervención quirúrgica).

Es un tumor sólido, generalmente bien delimitado, localizado con más frecuencia en la mitad superior de la glándula donde el número de células C es mayor. Sus células son redondeadas con núcleos pequeños y suelen contener sustancia amiloide tanto en el tumor primario como en sus metástasis.

El CMT esporádico es más frecuente en mujeres y se da entre la quinta y sexta décadas de la vida. El 80% se manifiestan como un nódulo tiroideo palpable que se puede diagnosticar realizando una inmunohistoquímica en el resultado de la PAAF, o por la detección de unos niveles plasmáticos de calcitonina elevados. La presencia de ambas es prácticamente diagnóstica de CMT, sin embargo, la elevación aislada de calcitonina requiere realizar más pruebas diagnósticas. Este exceso de calcitonina no se relaciona clínicamente con hipocalcemia, pero en fases avanzadas puede asociar diarrea y flushing. La determinación de calcitonina plasmática tiene también utilidad para el seguimiento postoperatorio. Algunos casos pueden tener elevado el CEA (antígeno carcinoembrionario) (14).

Las metástasis ganglionares ocurren pronto en el curso de la enfermedad (un 50% al diagnóstico). Sin embargo, las metástasis a distancia son tardías y pueden aparecer en pulmón, hígado y hueso.

El CMT tiene peor pronóstico que el CDT. A los 10 años la supervivencia es del 90% cuando la enfermedad esta confinada al tiroides y del 70% si hay afectación ganglionar. En caso de metástasis a distancia la supervivencia es del 20% a 10 años (14).

3.3. CÁNCER ANAPLÁSICO

El cáncer anaplásico es la forma más agresiva de CT y representa el 1% de las neoplasias tiroideas. Histológicamente hay una gran variedad de células, desde moderadamente a pobremente diferenciadas. Según el tipo celular predominante se divide en carcinoma de células escamosas, de células gigantes y de células fusiformes. Aunque no hay una evidencia sólida, se postula que el cáncer anaplásico proviene de una variante más diferenciada de CT.

La forma de presentación típica se da en pacientes mayores (60-70 años), generalmente mujeres, con aparición de una masa cervical de rápido crecimiento y síntomas compresivos asociados. Frecuentemente tienen historia de CDT previo o sincrónico, y más de 50% tienen historia de bocio. El tumor tiene una consistencia casi pétrea, crece rápidamente e infiltra estructuras vecinas causando disfagia, disnea, disfonía, estridor y dolor. También puede tener asociado un síndrome de vena cava superior.

Más del 75% tienen adenopatías asociadas y produce metástasis a distancia de forma precoz, a pulmón (80%), hueso y cerebro (15%), suprarrenal (33%) y abdomen (17%). Su letalidad no depende tanto de las metástasis sino de la invasión de las estructuras cervicales, y su mortalidad se aproxima al 100% (14).

3.4. LINFOMAS, METÁSTASIS AL TIROIDES Y TUMORES INUSUALES

3.4.1. Linfomas

Constituye el 5% de tumores tiroideos y el 2% de todos los linfomas. Aproximadamente un 50% ocurren en pacientes con tiroiditis de Hashimoto previa. El tipo histológico más frecuente es el linfoma difuso de células grandes. Prácticamente todos tienen origen en células B y el 75% tienen un grado intermedio de malignidad.

Se desarrolla más frecuentemente en mujeres de 60 años de edad como un bocio de crecimiento rápido (aunque no tanto como el anaplásico), con síntomas compresivos y ocasionalmente con hipotiroidismo.

Suele haber un aumento de anticuerpos antitiroideos y antimicrosomales hasta en el 75% de los casos. La PAAF permite la sospecha de linfoma en el 90% de los pacientes, en los cuales debe realizarse biopsia abierta confirmativa. Una vez establecido el diagnóstico se tiene que completar el estudio con TC o RMN de cuello, tórax y abdomen. También puede considerarse la realización de un PET.

Un 50% tendrán la enfermedad localizada en el tiroides, un 5% tendrán afectación en tórax y abdomen o afectación difusa de distintos órganos, y el resto tendrán afectación ganglionar (14,21).

3.4.2. Metástasis al tiroides

Las metástasis representan el 1,4-3% de las neoplasias malignas tiroideas. Los tumores primarios que más frecuentemente metastatizan al tiroides son el cáncer renal (48.1%), colorectal (10.4%), pulmón (8.3%) y mama (7.8%) (22). Otros menos frecuentes son los sarcomas, tumores neuroendocrinos y el melanoma. El cáncer gástrico y el nasofaríngeo son más frecuentes en los países Asiáticos (23). El intervalo medio de tiempo desde el diagnóstico del tumor primario hasta la aparición de la metástasis al tiroides es de 53 a 69 meses (22,24). La proporción de mujeres con respecto a varones es de 1,4:1 y son generalmente eutiroideos al diagnóstico. Algunas series describen hasta un 72% de nódulos palpables (25). El diagnóstico puede hacerse con TC y/o PET, aunque debe confirmarse mediante la realización de una PAAF guiada por ecografía que permite el diagnóstico en más del 90% de los casos con una sensibilidad y especificidad del 94 y 100% respectivamente (24).

3.4.3. Tumores inusuales

Corresponden al 10-15% de todas las neoplasias tiroideas. Generalmente son más agresivos y en ocasiones se manifiestan como una urgencia médica. Entre ellos se encuentran los plasmocitomas, paragangliomas, sarcomas, teratomas, carcinoma de células escamosas, angiosarcomas y leiomiomasarcomas (21).

4. Manejo del cáncer diferenciado de tiroides

4.1. FORMAS DE PRESENTACIÓN

4.1.1. Nódulo tiroideo

Es la forma más frecuente de presentación. Algunas características como la dureza del nódulo, la fijación a estructuras adyacentes, el crecimiento rápido, la presencia de adenopatías y la disfonía sugieren la naturaleza maligna del mismo. La tendencia a crecer es típica del nódulo maligno, aunque en ocasiones se mantiene estable durante años. Más raramente aparece como una masa dolorosa o en el contexto de un bocio difuso.

4.1.2. Adenopatía cervical

Un 5-10% de los casos de CPT se presentan como una o más adenopatías cervicales palpables sin un tumor primario en el tiroides clínicamente evidente. Esta forma de presentación no influye de forma independiente la supervivencia, especialmente en pacientes jóvenes, pero sí conlleva una mayor probabilidad de recidiva locorregional (14).

4.1.3. Metástasis a distancia

Las metástasis a distancia más frecuentes en el CPT son las pulmonares, siendo en el CFT igual de frecuentes las pulmonares y las óseas. Otros lugares menos

frecuentes son el cerebro, hígado, glándula adrenal y riñón. El pulmón se afecta aproximadamente en el 45% de casos, el hueso en el 29%, el pulmón y hueso conjuntamente en el 10%, y otras localizaciones en el 16%.

Las metástasis pulmonares se pueden presentar como un nódulo pulmonar o como un infiltrado difuso que se evidencia en la radiografía de tórax, el TC o el RCT. Los pacientes jóvenes y la captación de radioiodo por las metástasis son un factor de buen pronóstico.

Las metástasis óseas más frecuentes son las de la columna vertebral, pueden ser múltiples al diagnóstico en el 70% de casos. Un tercio de los pacientes tienen dolor óseo y también son frecuentes las fracturas patológicas. Suelen aparecer como lesiones osteolíticas en las radiografías. Solo una pequeña proporción de ellas captan radioiodo y son visibles en el RCT (6-7%).

4.1.4. Microcarcinoma

Este término se refiere al carcinoma ≤ 1 cm en su diámetro mayor. Constituye el 30% de todos los CDT y es habitualmente un hallazgo incidental. Son casi siempre MCPT, aunque ocasionalmente pueden corresponder a CFT mínimamente invasivo. Los MCPT incidentales pueden aparecer hasta un 2,2-49% de las piezas histológicas resecadas por patología benigna. Pese a que la supervivencia a largo plazo de estas lesiones es casi del 100%, en algunas series se han observado hasta un 12,3-50% de metástasis ganglionares, un 3,8-20% de recidiva locorregional y un 0,4% de metástasis a distancia. Se han descrito casos aislados de mortalidad con porcentajes próximos al 0,34% (26).

4.2. MANEJO DEL NÓDULO TIROIDEO

La prevalencia de nódulos palpables es del 5% en mujeres y del 1% en varones en áreas geográficas sin déficit de yodo (27). Sin embargo, la ecografía tiroidea de alta resolución es capaz de identificar nódulos hasta en un 19-67% (28).

Según la American Thyroid Association (ATA) (29) un nódulo tiroideo es una lesión dentro de la glándula tiroidea que radiológicamente es distinta del parénquima circundante. Algunas lesiones palpables no se corresponden con alteraciones radiológicas y por lo tanto no se consideran estrictamente nódulos tiroideos. Aquellos nódulos no palpables diagnosticados por ecografía u otras pruebas de imagen de forma incidental se denominan incidentalomas y tienen el mismo riesgo de malignidad que los palpables. Es importante tener en cuenta que en un BMN la presencia de múltiples nódulos tiene el mismo riesgo de malignidad que los nódulos solitarios (30). Así mismo, el 33% de los nódulos tiroideos descubiertos en un 18-FDG-PET realizado por otro motivo son malignos y de naturaleza más agresiva precisando una evaluación inmediata (31).

El principal objetivo en el diagnóstico de los nódulos tiroideos es diferenciar si son benignos o malignos. Para ello, se han elaborado algoritmos de manejo ante la presencia de un nódulo tiroideo (**figura 2**).

4.2.1. Historia clínica y examen físico

El primer paso tras descubrir un nódulo tiroideo es la realización de una historia clínica y un examen físico detallado. Es importante tener en cuenta datos que sugieran malignidad como la historia familiar de CT, radiación de cabeza y cuello, rápido crecimiento, disfonía, consistencia dura e irregular, fijación a tejidos adyacentes y la presencia de adenopatías sospechosas (32).

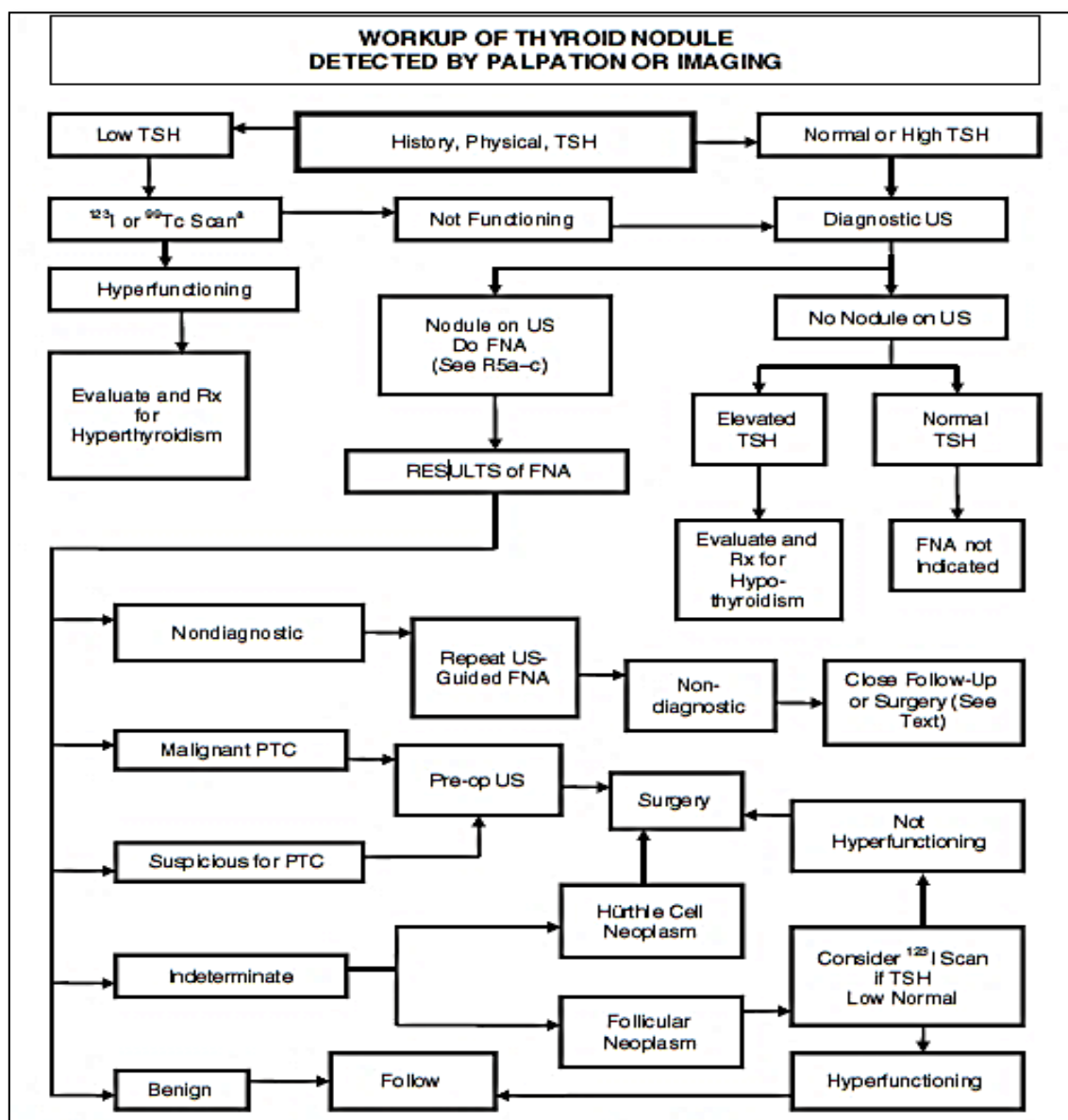


Figura 2. Algoritmo de manejo del nódulo tiroideo. ATA 2009 (29).

4.2.2. Pruebas de laboratorio

La medición de los niveles séricos de TSH es necesaria en la evaluación inicial de un paciente con nódulo tiroideo. Si los niveles están por debajo de lo normal es necesario realizar una gammagrafía con tecnecio 99m o I^{123} para evidenciar si el

nódulo es hiperfuncionante, en caso de serlo, no es necesaria la evaluación citológica dado que raramente malignizan. Además, se ha observado que la concentración sérica de TSH se relaciona directamente con el riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo (16% con niveles séricos de TSH $<0,06\text{mUI/l}$ con respecto al 52% en niveles $\geq 5\text{mUI/l}$), y con un estadio tumoral más avanzado (33).

La medición de Ac antitiroideos, anti-TG y anti-TPO es útil para descartar la presencia de una enfermedad autoinmune aunque no contribuye de forma sustancial al diagnóstico diferencial del nódulo tiroideo (32). En algunos estudios se ha considerado la presencia de Ac anti-TG como un factor independiente de malignidad en el nódulo tiroideo, sin embargo no ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en el CDT (33).

La medición de la TG sérica de forma rutinaria en la evaluación de los nódulos tiroideos no se recomienda ya que puede estar elevada en distintas enfermedades tiroideas y es un test poco sensible y específico en el diagnóstico del CT (29).

En cuanto a la medición de la calcitonina sérica de forma rutinaria no hay una recomendación en contra o a favor de la misma. Si los niveles de calcitonina sérica basales son $>100\text{ pg/ml}$ el diagnóstico de CMT es probable (29).

4.2.3. Métodos diagnósticos

La ecografía tiroidea tiene que realizarse en todos los pacientes con presencia o sospecha de un nódulo tiroideo. Tras la detección ecográfica de un nódulo sospechoso, aunque sea subcentimétrico, es obligatoria la valoración ecográfica de la totalidad de la glándula y de todo el territorio ganglionar cervical (34). Las características ecográficas de los nódulos se describen en el apartado de ecografía tiroidea.

La PAAF es el método de elección para la evaluación de los nódulos tiroideos sospechosos. Su realización guiada con ecografía tiene una menor tasa de resultados no diagnósticos o falsamente negativos con respecto a las realizadas por palpación. Así pues, se ha observado que en los nódulos con citología benigna la tasa de falsos negativos en la PAAF por palpación es del 1-3%, con respecto al 0,6% de la guiada con ecografía (35). En general, la PAAF guiada con ecografía se recomienda principalmente en aquellos nódulos no palpables, predominantemente quísticos o localizados en la parte posterior del lóbulo tiroideo (29).

Las recomendaciones de la ATA para la realización de PAAF ante la presencia de un nódulo tiroideo aparecen reflejadas en la **tabla 4** (29).

Aunque la mayoría de MCPT son hallazgos incidentales, hay algunos que son clínicamente más relevantes, especialmente los $> 5\text{mm}$. Por este motivo, aunque la realización rutinaria de PAAF en los nódulos subcentimétricos no está recomendada, sí que se aconseja en los pacientes con historia de alto riesgo y

nódulos >5mm, principalmente en aquellos con datos ecográficos sospechosos (36).

Los nódulos puramente quísticos son raramente malignos y por ello la PAAF no está indicada (37). El nódulo espongiiforme que se define como la agregación de múltiples microquistes en más del 50% de su volumen total, es en un 99,7% específico de un nódulo benigno y puede monitorizarse ecográficamente sin biopsia (38).

<i>Nodule sonographic or clinical features</i>	<i>Recommended nodule threshold size for FNA</i>	
High-risk history ^a		
Nodule WITH suspicious sonographic features ^b	>5 mm	Recommendation A
Nodule WITHOUT suspicious sonographic features ^b	>5 mm	Recommendation I
Abnormal cervical lymph nodes	All ^c	Recommendation A
Microcalcifications present in nodule	≥1 cm	Recommendation B
Solid nodule		
AND hypoechoic	>1 cm	Recommendation B
AND iso- or hyperechoic	≥1–1.5 cm	Recommendation C
Mixed cystic-solid nodule		
WITH any suspicious ultrasound features ^b	≥1.5–2.0 cm	Recommendation B
WITHOUT suspicious ultrasound features	≥2.0 cm	Recommendation C
Spongiform nodule	≥2.0 cm ^d	Recommendation C
Purely cystic nodule	FNA not indicated ^e	Recommendation E

^aHigh-risk history: History of thyroid cancer in one or more first degree relatives; history of external beam radiation as a child; exposure to ionizing radiation in childhood or adolescence; prior hemithyroidectomy with discovery of thyroid cancer, ¹⁸FDG avidity on PET scanning; MEN2/FMTC-associated RET protooncogene mutation, calcitonin >100 pg/mL. MEN, multiple endocrine neoplasia; FMTC, familial medullary thyroid cancer.

^bSuspicious features: microcalcifications; hypoechoic; increased nodular vascularity; infiltrative margins; taller than wide on transverse view.

^cFNA cytology may be obtained from the abnormal lymph node in lieu of the thyroid nodule.

^dSonographic monitoring without biopsy may be an acceptable alternative (see text) (48).

^eUnless indicated as therapeutic modality (see text).

Tabla 4. Características clínicas y ecográficas de los nódulos tiroideos y las recomendaciones para realizar PAAF. ATA 2009 (29).

En 2014, las guías de la British Thyroid Association para el manejo del CT establecen una clasificación ecográfica de los nódulos tiroideos en función de las características que pueden diferenciar un nódulo benigno de maligno (U1-U5) (**figura 3**). Esta clasificación permite seleccionar los casos que se beneficiarán de la realización de una PAAF de la lesión. Los nódulos clasificados como U1-U2 no requerirán PAAF a menos que haya factores de alto riesgo asociados, sin embargo, en los clasificados como U3-U5 se recomienda la realización de PAAF guiada con ecografía. Al igual que las guías de la ATA se recomienda la punción de cualquier adenopatía sospechosa (26).

4.2.4. Manejo terapéutico

El manejo de los nódulos tiroideos varía en función de los resultados obtenidos en la citología. Clásicamente se ha utilizado la clasificación Americana de Bethesda que se distribuye en las categorías I-VI en función de los resultados citológicos (**tabla 5**). Esta clasificación es comparable a la publicada más recientemente por las guías Británicas (Thy1-Thy5) (26, 39).

Así pues, según estas dos clasificaciones, las recomendaciones en el manejo de los nódulos tiroideos son las siguientes:

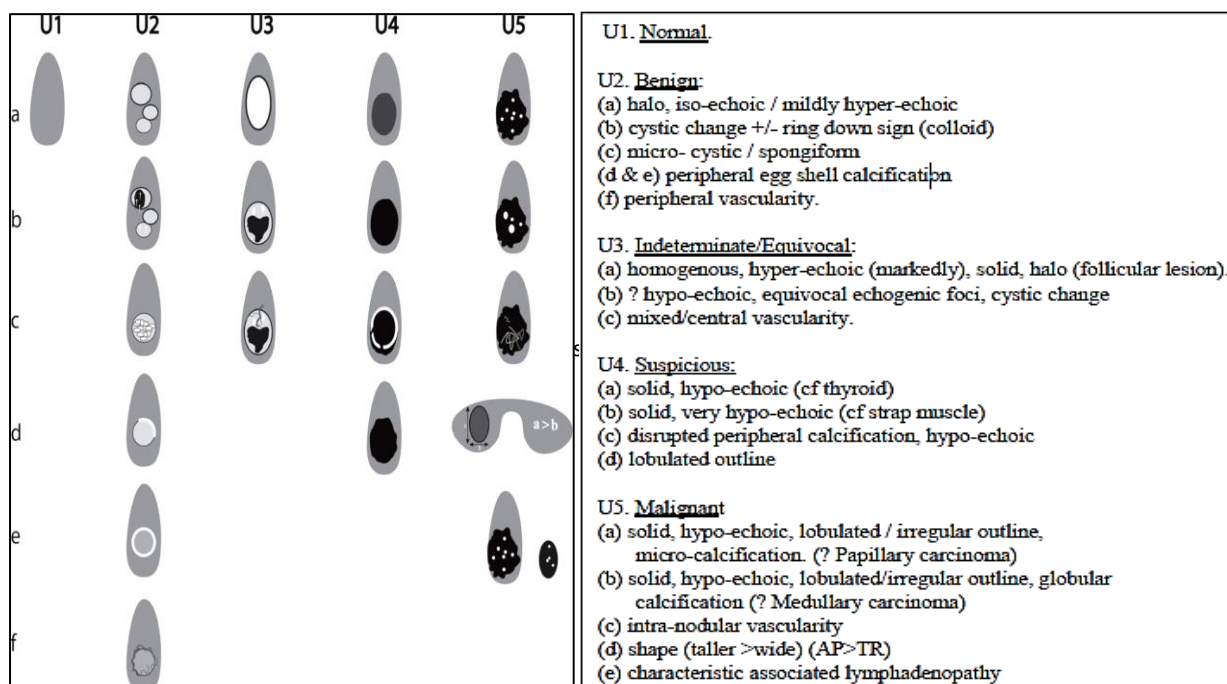


Figura 3. Clasificación ecográfica de los nódulos tiroideos según las Guías de la British Thyroid Association de 2014 (26).

- No diagnóstica (I, Thy1):** La muestra tomada no es adecuada para el examen citológico. Es necesario repetir la PAAF guiada con ecografía, lo que permite el diagnóstico en el 75% de los nódulos sólidos y un 50% de los quísticos (40). Más del 7% continúan siendo no diagnósticos pese a biopsias repetidas y hasta un 5-10% pueden ser malignos en el momento de la cirugía (41). Los nódulos parcialmente quísticos no diagnósticos en citologías repetidas deben ser observados muy de cerca o resecados quirúrgicamente.
- Benigna (II, Thy2):** No se necesita ninguna prueba ni tratamiento inmediato de forma rutinaria.
- Atipia o lesión folicular indeterminada (III, Thy3a):** Se ha descrito en porcentajes muy variables y tiene un 5-15% de riesgo de malignidad. En estos casos se recomienda reevaluar con ecografía y valorar repetir la PAAF.
- Neoplasia folicular, sospecha de neoplasia folicular o neoplasia de células de Hürthle (IV, Thy3f):** Corresponden a un 15-30% y conllevan un 20-30% de riesgo de malignidad, por lo que se recomienda la realización de una hemitiroidectomía diagnóstica. Cuando la citología corresponda a una "neoplasia folicular" se puede plantear el uso de una gammagrafía con I^{123} en los casos en que no se realizó anteriormente, principalmente cuando los niveles de TSH estén en el rango bajo de la normalidad. En caso de no hallar un nódulo hiperfuncionante se tendrá que plantear la opción quirúrgica (29).

Para intentar precisar el diagnóstico de malignidad en las citologías indeterminadas se puede realizar un 18-FDG-PET, aunque no hay una recomendación a favor o en contra de su uso rutinario en este aspecto (29).

Por otra parte, actualmente se está empleando el uso de marcadores moleculares en la muestra citológica (BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8-PPAR γ) en un intento por determinar el diagnóstico preoperatorio de estos nódulos (10,42).

- e. Sospechosa de malignidad (**V, Thy4**): Tienen un riesgo de malignidad del 60-75% y se recomienda la realización de una hemitiroidectomía diagnóstica o una tiroidectomía casi total o total.
- f. Maligna (**VI, Thy 5**): El riesgo de malignidad es >95% y se recomienda la realización de una tiroidectomía casi total o total.

4.2.5. Seguimiento

Los nódulos benignos requieren seguimiento debido a que hay un porcentaje superior al 5% de falsos negativos en la PAAF, que puede ser incluso mayor en los nódulos >4cm (43). A menudo, los nódulos benignos crecen de forma lenta y aunque este crecimiento no es en sí mismo un signo patognomónico de malignidad, sí es indicativo para repetir la PAAF.

Diagnostic category	Risk of malignancy (%)	Usual management ^a
(I) Nondiagnostic or unsatisfactory (ND/UNS)		Repeat FNA with ultrasound guidance
Cyst fluid only		
Virtually acellular specimen		
Other (obscuring blood, clotting artifact, etc.)		
(II) Benign	0–3	Clinical follow-up
Consistent with a benign follicular nodule (includes adenomatoid nodule, colloid nodule etc.)		
Consistent with lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis in the proper clinical context		
Consistent with granulomatous (subacute) thyroiditis		
Other		
(III) Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS)	5–15 ^b	Repeat FNA
(IV) Follicular neoplasm or suspicious for follicular neoplasm (FN/SFN)	15–30	Surgical lobectomy
-specify if Hürthle cell (oncocytic) type		
(V) Suspicious for malignancy (SFM)	60–75	Near-total thyroidectomy or surgical lobectomy ^c
Suspicious for papillary carcinoma		
Suspicious for medullary carcinoma		
Suspicious for metastatic carcinoma		
Suspicious for lymphoma		
Other		
(VI) Malignant	97–99	Near-total thyroidectomy ^c
Papillary thyroid carcinoma		
Poorly differentiated carcinoma		
Medullary thyroid carcinoma		
Undifferentiated (anaplastic) carcinoma		
Squamous cell carcinoma		
Carcinoma with mixed features (specify)		
Metastatic carcinoma		
Non-Hodgkin lymphoma		
Other		

^aActual management may depend on other factors (e.g., clinical and sonographic) besides the FNA interpretation.

^bEstimate extrapolated from histopathologic data from patients with "repeated atypicals" [7, 26].

^cIn the case of "suspicious for metastatic tumor" or a "malignant" interpretation indicating metastatic tumor rather than a primary thyroid malignancy, surgery may not be indicated.

Tabla 5. Clasificación de Bethesda. Categorías diagnósticas en función de la citología, riesgo de malignidad y manejo clínico recomendado (39).

Se recomienda el seguimiento de todos los nódulos benignos con ecografías seriadas a los 6-18 meses de la PAAF inicial. En caso de permanecer estable, el próximo seguimiento puede alargarse hasta los 3-5 años.

Si hay evidencia de crecimiento por palpación o ecográfico (>50% de aumento en el volumen del nódulo o 20% de incremento en al menos dos dimensiones del mismo, con un incremento mínimo de 2mm en los nódulos sólidos o en la porción sólida de los nódulos sólido-quísticos) se debe repetir la PAAF guiada por ecografía.

En los nódulos que siguen creciendo y que son benignos en las sucesivas PAAF se debería considerar el seguimiento o la intervención quirúrgica en función de los síntomas u otros aspectos clínicos (29).

4.2.6. El nódulo tiroideo en niños y mujeres embarazadas

En Estados Unidos la incidencia anual de nódulos tiroideos en niños es de 7 nuevos casos por cada 1000 niños (44). Algunos estudios han demostrado una tasa de malignidad mayor en niños que en adultos, en torno al 15-20% (45). Sin embargo, otros estudios sugieren que la frecuencia de CT es similar (46). Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos son los mismos que en el adulto.

En el embarazo se desconoce si la presencia de un nódulo tiroideo tiene mayor probabilidad de ser maligno que en las mujeres no embarazadas (47). La evaluación es la misma a excepción de los procedimientos con radionucleótidos que están contraindicados, teniendo que esperar hasta después del embarazo y la lactancia para poder realizarlo en caso de ser necesario. Un nódulo con PAAF de CPT descubierto de forma temprana en el embarazo se tiene que monitorizar ecográficamente y en caso de crecimiento, la cirugía debería realizarse durante el segundo trimestre antes de las 24 semanas de gestación para minimizar el riesgo de aborto (48). En caso de mantenerse estable o de hallarse más tardíamente en el embarazo se realizará después del parto. En un estudio retrospectivo de mujeres embarazadas con diagnóstico de CDT no hubo diferencias en cuanto a recidiva o supervivencia en aquellas operadas durante o después del embarazo (49). Una posibilidad en mujeres embarazadas con diagnóstico de CPT es la administración de levotiroxina para suprimir la TSH a niveles de 0,1-1mU/l (50).

4.3. OBJETIVOS DEL MANEJO

Los objetivos del manejo inicial de los pacientes con CDT son los siguientes:

1. Extirpar el tumor primario, la afectación extratiroidea y los ganglios linfáticos metastásicos. La resección quirúrgica completa es un factor determinante de los resultados, mientras que las metástasis linfáticas residuales representan el sitio más común de persistencia o recidiva de la enfermedad (51).
2. Minimizar la morbilidad relativa al tratamiento quirúrgico. La extensión de la cirugía y la experiencia del cirujano están relacionadas con el riesgo de complicaciones tras la misma (52,53).

3. Permitir una estadificación postoperatoria adecuada de la enfermedad. Esto permite dar idea del pronóstico inicial, del manejo de la enfermedad y del seguimiento (54).
4. Facilitar el tratamiento postoperatorio con radioiodo en caso de indicación. La extirpación de todo el tejido tiroideo durante la cirugía facilita la administración de dicho tratamiento (55). Además la tiroidectomía casi total o total puede reducir el riesgo de recidiva en el lóbulo contralateral (56).
5. Permitir adecuadamente el seguimiento a largo plazo de estos pacientes para la detección de recidivas. Tanto el RCT como la medición sérica de TG se ven afectados por la presencia de restos de tejido tiroideo normal. En estos casos es necesario realizar una tiroidectomía casi total o total (57).
6. Minimizar el riesgo de recidiva y diseminación metastática. Una cirugía adecuada es el factor más importante que influencia en el pronóstico de la enfermedad, mientras que el tratamiento con radioiodo, la supresión de TSH y la radioterapia externa son tratamientos adyuvantes en algunos pacientes (57,58).

4.4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA LA ESTADIFICACIÓN PREOPERATORIA

Como se ha mencionado previamente es fundamental que todo paciente que se vaya a someter a una tiroidectomía por hallazgos en la citología de malignidad se le haya realizado una ecografía preoperatoria que incluya el estudio del tiroides contralateral así como de las posibles adenopatías tanto del compartimento central como de los compartimentos laterales (29). La ecografía preoperatoria identifica adenopatías sospechosas en el 20-31% de los casos, cambiando la indicación quirúrgica hasta en un 20% de pacientes (59,60). Sin embargo, sólo identifica la mitad de las metástasis ganglionares detectadas en la cirugía como consecuencia de la interposición de la glándula que dificulta la visualización de adenopatías en el compartimento central (61).

Al igual que en los nódulos sospechosos, la detección de una adenopatía sospechosa obliga a la realización de una PAAF de la misma. En este último caso, se realiza la PAAF guiada por ecografía para estudio citológico y/o medición de la TG en el material obtenido. Esta medición de TG es válida incluso en pacientes con elevación sérica de Ac anti-TG (62).

Aunque el uso rutinario de otras pruebas de imagen no está recomendado, en determinadas circunstancias son necesarias pruebas como el TC, la RMN y el PET, aunque su sensibilidad en la detección de metástasis ganglionares es baja (30-40%) (63). Dichas pruebas pueden ser útiles al igual que la laringoscopia o la endoscopia digestiva alta en la valoración de lesiones de gran tamaño, de crecimiento rápido, con extensión retroesternal o con invasión de estructuras extratiroideas (64,65).

No es necesaria la evaluación inicial de enfermedad a distancia dado que a diferencia de otros tumores, en el CDT su presencia no contraindica la cirugía del tumor primario y pueden responder al tratamiento con radioiodo (29).

La medición preoperatoria de TG sérica no está recomendada en el estudio de pacientes con CDT (29).

4.5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

4.5.1. Tipos de procedimientos

Los tipos de intervención quirúrgica sobre el tiroides comprenden la hemitiroidectomía con o sin istmectomía, la tiroidectomía casi total (extirpación de todo el tiroides excepto una pequeña cantidad <1gr de tejido tiroideo adyacente al NLR en el ligamento de Berry), y la tiroidectomía total. La tiroidectomía subtotal (>1gr de tejido dejando la cápsula posterior del lóbulo tiroideo no afecto) se considera una cirugía inapropiada para el CT (66).

El sistema linfático cervical se divide en los siguientes niveles representados en la **figura 4** (29):

- Nivel I: submentonianos (IA) y submandibulares (IB).
- Nivel II: yugulocartídeos en el tercio superior desde la base del cráneo al hueso hioides. Anteriores (IIA) y posteriores (IIB) al nervio espinal accesorio.
- Nivel III: yugulocartídeos en el tercio medio, entre el hueso hioides y el cartílago cricoides.
- Nivel IV: yugulocarotídeos en el tercio inferior, entre el cartílago cricoides y la clavícula.
- Nivel V: en el triángulo posterior, posteriores al músculo esternocleidomastoideo, por encima (VA) y por debajo (VB) del cartílago cricoides.
- Nivel VI: ganglios comprendidos en el espacio entre ambas carótidas y limitado por arriba por el hueso hioides y por debajo por la arteria innominada. Corresponde a los ganglios pretraqueales, prelaríngeos y paratraqueales.
- Nivel VII: corresponde a los ganglios mediastínicos, por debajo de la arteria innominada.

Según las guías de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) se definen los ganglios clínicamente positivos (cN1) como aquellos identificados por el examen físico, las pruebas de imagen preoperatorias o la inspección intraoperatoria. La linfadenectomía de estos ganglios corresponde a lo que llamamos *linfadenectomía terapéutica*. Sin embargo, la linfadenectomía de aquellos ganglios no afectados clínicamente (cN0) es lo que llamamos *linfadenectomía profiláctica*. La aparición de metástasis ganglionares en el estudio histológico, independientemente del tipo de linfadenectomía realizada, es lo que llamamos ganglios positivos desde el punto de vista anatomopatológico (pN1) (67).

En función de los niveles anatómicos descritos previamente, los tipos de linfadenectomías se dividen en:

- Linfadenectomía central: resección en bloque de los ganglios situados en los niveles VI y VII.
- Linfadenectomía lateral: resección en bloque de los ganglios de los niveles II al V.

A diferencia de las anteriores, el procedimiento conocido como “Berry picking” no es una linfadenectomía orientada por compartimentos y consiste en la resección selectiva de uno o más ganglios sospechosos durante la cirugía. En los casos de pacientes cN1, este tipo de procedimiento no se considera apropiado y se recomienda la realización de linfadenectomías en bloque (51,68).

4.5.2. Indicaciones de tiroidectomía

- Tratamiento quirúrgico de pacientes con biopsia indeterminada

En los pacientes con un nódulo solitario con citología indeterminada que prefieran una cirugía más conservadora está recomendado realizar una hemitiroidectomía como primera opción. En aquellos con afectación nodular bilateral o que prefieran evitar la necesidad de una cirugía en el futuro se recomienda realizar una tiroidectomía total o casi total (29).

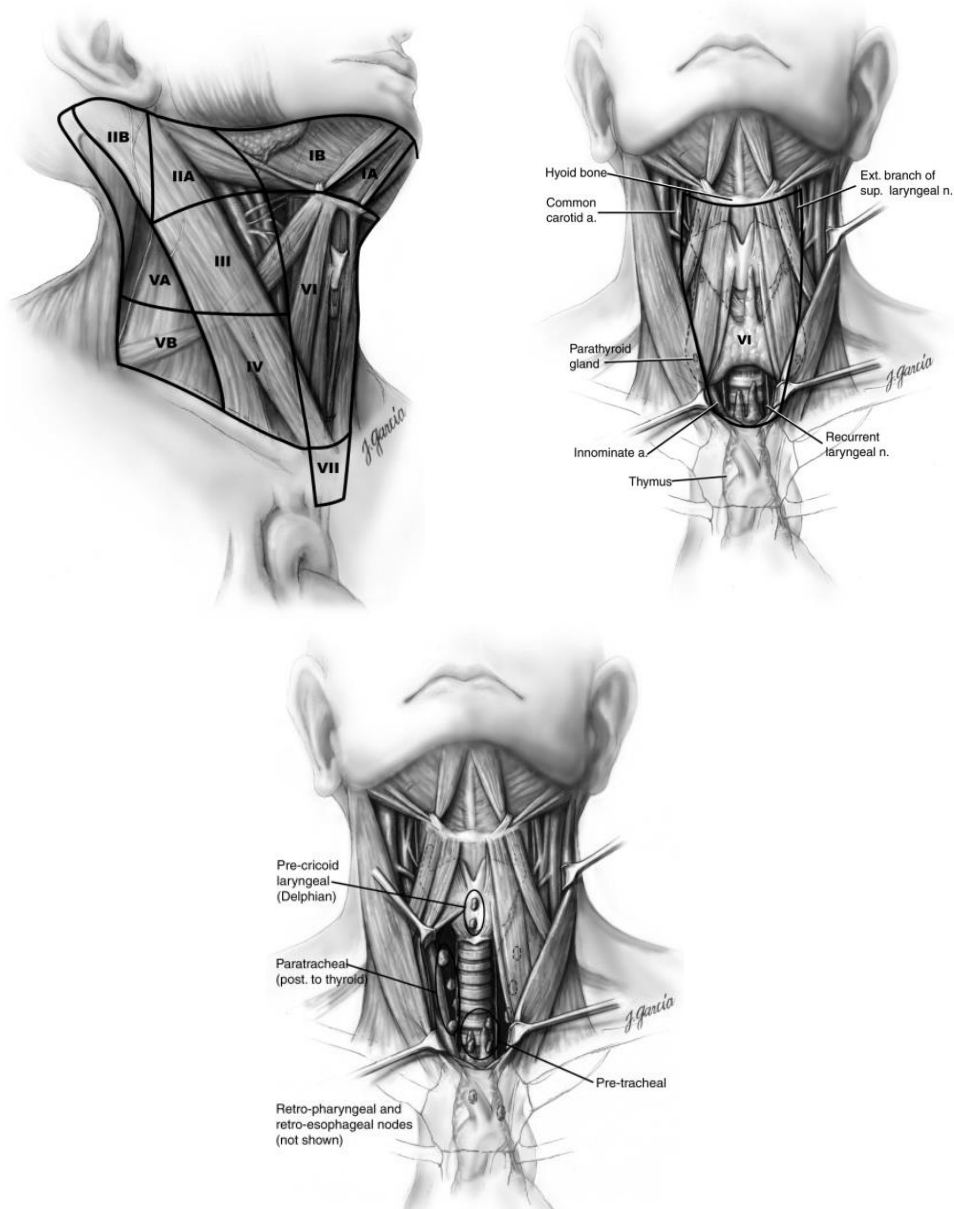


Figura 4. Niveles ganglionares cervicales (descripción en texto) tomado de la ATA 2009 (29).

El riesgo en los nódulos solitarios indeterminados es mayor con tumores grandes (>4cm), con características atípicas en la biopsia y cuando hay antecedentes de irradiación cervical o antecedentes familiares de CT. Por este motivo, se recomienda en estos casos la realización de una tiroidectomía total (69).

- Tratamiento quirúrgico de pacientes con biopsia diagnóstica de malignidad

Según las recomendaciones de la ATA los pacientes con tumores primarios >1cm deben ser sometidos a una tiroidectomía total o casi total. La hemitiroidectomía aislada puede ser suficiente en caso de MCPT (<1cm), de bajo riesgo, unifocales e intratiroides, en ausencia de irradiación cervical previa o afectación ganglionar clínica o radiológica (29). La edad >45 años puede ser también un criterio para recomendar una tiroidectomía total o casi total incluso en tumores <1-1,5cm debido al mayor porcentaje de recidivas en este grupo de edad (55,70).

Sin embargo, la tendencia actual es a realizar cirugías cada vez más conservadoras. Por este motivo, las Guías Británicas consideran en el CPT que el beneficio de la tiroidectomía total con respecto a la hemitiroidectomía en pacientes con tumores entre 1-4cm sin factores de riesgo (unifocales, <45 años, sin afectación extratiroidea, sin antecedentes familiares y sin metástasis ganglionares o a distancia) no está claro, por lo que la decisión se tendrá que hacer de forma individualizada. En el caso del CFT (excluyendo el carcinoma de células de Hürthle) recomiendan la hemitiroidectomía en los tumores ≤4cm sin los factores de riesgo descritos previamente (26).

- Indicaciones de completar la tiroidectomía

En aquellos pacientes con un nódulo indeterminado que se han sometido a hemitiroidectomía, es preciso completar la tiroidectomía total tras el hallazgo histológico de malignidad en la pieza. Esto incluye todos los pacientes con CT excepto aquellos con tumores <1cm, unifocales, intratiroides, de bajo riesgo y con ganglios negativos (29).

El hecho de completar la tiroidectomía permite eliminar el riesgo de enfermedad multicéntrica que pueda existir, así como la administración de radioyodo en caso necesario (71). En algunos estudios de CPT se ha observado un mayor riesgo de afectación del lóbulo contralateral en los casos con lesiones multifocales en la pieza de hemitiroidectomía (72).

Por otra parte, el riesgo quirúrgico de la tiroidectomía total en dos tiempos es similar con respecto a los casos de tiroidectomía total en el mismo tiempo quirúrgico (73).

En ocasiones, la ablación con radioyodo del otro lóbulo tiroideo se ha usado como alternativa en vez de completar la tiroidectomía, sin embargo, no se recomienda dado que se desconocen los resultados a largo plazo (74).

4.5.3. Indicaciones de linfadenectomía cervical

La diseminación linfática en el CT sucede habitualmente en el territorio ganglionar ipsilateral a la lesión principal del tiroides. Así mismo, sucede habitualmente por niveles, es decir, del tiroides al compartimento central del cuello y de ahí al compartimento lateral. Por lo tanto, cuando hay afectación en el compartimento lateral es presumible pensar que también la haya en el compartimento central. En más del 8% de pacientes hay metástasis en el compartimento lateral sin afectación del central, son las llamadas “skip” metástasis, y generalmente suceden en los tumores del polo superior de la glándula (75).

A pesar de la existencia de metástasis ganglionares, el CDT tiene un excelente pronóstico y hasta ahora su presencia no se había considerado un factor independiente de riesgo para la supervivencia. Sin embargo, un estudio de la SEER considera que condicionan una disminución de la supervivencia, pero sólo en pacientes con CFT y pacientes con CPT >45 años (76).

Además, la presencia de metástasis ganglionares al diagnóstico se ha relacionado con mayores tasas de recidiva locorregional. Si se tienen en cuenta las características de las metástasis, se ha observado que la tasa de recidiva es mayor al 20% cuando las adenopatías son cN1, hay un número >5 adenopatías metastásicas, tienen un tamaño >3cm o hay presencia de extensión extranodal (77, 78). Por otra parte, en el CPT la presencia de adenopatías metastásicas se ha relacionado con factores de riesgo como la multifocalidad, la extensión extratiroidea, el tamaño del tumor primario, edad joven, subtipos histológicos agresivos y la presencia de la mutación en el gen BRAF (79,80).

Según las guías de la ATA de 2009 las indicaciones de linfadenectomía son las siguientes (29) (pendientes de publicar las guías de la ATA de 2015):

1. Linfadenectomía terapéutica del compartimento central en casos de metástasis ganglionares cN1 en el compartimento central o lateral.
2. Linfadenectomía terapéutica del compartimento lateral en pacientes con metástasis ganglionares confirmadas con biopsia en el compartimento lateral.
3. La linfadenectomía profiláctica del compartimento central (ipsilateral o bilateral) se puede realizar en pacientes con CPT con ganglios cN0, especialmente en casos con tumores T3-T4.
4. La tiroidectomía total o casi total sin linfadenectomía central profiláctica puede ser apropiada para CPT pequeños (T1-T2), no invasivos y con ganglios linfáticos cN0, y para la mayoría de CFT.

4.5.4. Controversias relativas a la linfadenectomía profiláctica

El principal debate actual consiste en dilucidar la necesidad de la linfadenectomía profiláctica en aquellos pacientes cN0, o lo que es lo mismo, valorar la relevancia

en el pronóstico de aquellos pacientes en los que se hallan micrometástasis tras la realización de linfadenectomías profilácticas.

La ATA de 2012 considera la linfadenectomía profiláctica del compartimento lateral injustificada (81). En algunos estudios se ha observado un 8-23% de metástasis ganglionares en la linfadenectomía profiláctica lateral (compartimentos III-IV). Su presencia se ha relacionado con la positividad de metástasis ganglionares en el compartimento central en más del 33% de pacientes en el análisis multivariante, aunque actualmente el beneficio de la linfadenectomía lateral profiláctica en los casos con afectación ganglionar central es incierto. Por lo tanto, a día de hoy no hay evidencia de que la linfadenectomía lateral profiláctica mejore la supervivencia o la recidiva locorregional. Además tiene el riesgo de sobretratar al 75% de pacientes y de aumentar la morbilidad quirúrgica (26).

El problema, por tanto, se centra en la necesidad de realizar o no la linfadenectomía profiláctica del compartimento central.

Como argumentos a favor, algunos autores afirman que la linfadenectomía del compartimento central profiláctica puede llevarse a cabo con una baja morbilidad en manos expertas (82-84) y puede mejorar la supervivencia y reducir el riesgo de recidiva ganglionar (85). Incluso la linfadenectomía central unilateral incrementa la proporción de pacientes libres de enfermedad con niveles de TG sérica indetectables a los 6 meses de la cirugía (86). Otra razón para realizar la linfadenectomía central profiláctica en el momento de la primera cirugía se debe a la mayor dificultad técnica de la resección de las recidivas en dicho compartimento y el mayor riesgo de lesión del NLR y de hipoparatiroidismo durante la reintervención (87).

Pese a que en algunas series se han observado porcentajes superiores a un 62% de metástasis ganglionares microscópicas en el compartimento central tras la linfadenectomía profiláctica, son múltiples los estudios que no han detectado una diferencia estadísticamente significativa en la recidiva locorregional entre pacientes con tiroidectomía total vs tiroidectomía total más linfadenectomía central profiláctica (77,88-90).

En un meta-análisis en el que se incluyen 3.558 pacientes de 16 publicaciones entre 1995 y 2010 se valoró la utilidad de la linfadenectomía central profiláctica en el CDT (90). En este meta-análisis se observó un aumento significativo en la hipocalcemia temporal en pacientes sometidos a tiroidectomía total y linfadenectomía central profiláctica comparado con la tiroidectomía total (31% vs 16%). También se constató un aumento leve de parálisis temporal del NLR en los casos con linfadenectomía central (5.2% vs 2.9%). No hubo un incremento en la morbilidad permanente, ni referida a hipocalcemia ni a parálisis del NLR. Por otro lado, se han documentado tasas mayores de complicaciones cuando la linfadenectomía central profiláctica es bilateral con respecto a la unilateral (91-93).

El primer estudio prospectivo publicado en que se valora la utilidad de la linfadenectomía central profiláctica en el CPT con un seguimiento de 5 años, concluye que los resultados son similares en ambos grupos de pacientes cN0 tratados con tiroidectomía total o tiroidectomía total y linfadenectomía central profiláctica. Se observó que un mayor número de pacientes con tiroidectomía total necesitaron tratamiento con radioyodo y precisaron más dosis del mismo. Sin embargo, los pacientes con linfadenectomía profiláctica tuvieron mayores tasas de hipoparatiroidismo permanente (19,4% vs 8%), lo cual afectó a su calidad de vida. Aproximadamente el 50% tenían micrometástasis en los ganglios del compartimento central, pero ninguna de las características preoperatorias, incluido el estudio de BRAF en el tumor primario, fue capaz de predecir su presencia (94).

Es importante tener en cuenta que la linfadenectomía central profiláctica resulta en una sobreestadificación de aproximadamente una tercera parte de los pacientes mayores de 45 años, es decir, pacientes cN0 pasan a ser pN1a, lo que conlleva subir de un estadio I a un estadio III en la clasificación de la AJCC (77,88,95). Estos pacientes son sometidos a tratamientos más agresivos de los que probablemente no se benefician y de seguimientos en consultas más intensivos de los necesarios.

Parece por lo tanto que no se han demostrado ventajas clínicas en la realización de la linfadenectomía central profiláctica en los pacientes con CPT y que son cN0. Una estrategia válida sugiere realizar sólo tiroidectomía y reintervenir las recidivas en aquella minoría de pacientes que desarrollen metástasis ganglionares detectables, evitando así una morbilidad innecesaria en la mayoría de pacientes (77). Además, algunos autores apuntan a que realizar una linfadenectomía central en un segundo tiempo no aumenta la morbilidad (96).

4.5.5. Controversias relativas a la extensión de la linfadenectomía lateral

La presencia de adenopatías metastásicas en el compartimento lateral es más frecuente en los niveles III-IV con respecto a los niveles I-II y V (97). Actualmente la extensión óptima de la linfadenectomía del compartimento lateral es todavía una cuestión de debate. La ATA recomienda en la linfadenectomía lateral la resección de los niveles IIA, III, IV y VB (81).

Algunos autores proponen realizar una linfadenectomía selectiva de aquellos niveles que se encuentren afectados basándose en los hallazgos de la ecografía preoperatoria y la exploración quirúrgica, lo que podría evitar la realización de cirugías muy agresivas que ocasionan una gran morbilidad postoperatoria sin un claro beneficio oncológico (97-99).

Los ganglios de nivel II han estado sujetos a mucho debate dado que se encuentran alejados del tiroides y del flujo linfático predecible. Koo et al (98) encontraron dos factores relacionados de forma estadísticamente significativa con la probabilidad de tener metástasis en el nivel II: la presencia de metástasis

simultáneas en los niveles III-IV y el hallazgo de más de 4 metástasis ganglionares en la linfadenectomía del compartimento lateral. Por el contrario, los pacientes sin metástasis demostradas radiológicamente o histológicamente en el nivel III no tenían metástasis ocultas en el nivel II. Por ello, proponen no realizar la linfadenectomía profiláctica del nivel II en ausencia de afectación clínica o radiológica del nivel III.

Caron et al (97) publicaron también resultados a favor de la linfadenectomía selectiva. En su caso demostraron que no hay necesidad de extirpar el nivel I y V en ausencia de metástasis clínicas o radiológicas demostradas. Según ellos, el nivel II se resecaría en caso de metástasis demostradas en el mismo, enfermedad localmente agresiva, afectación extensa en el nivel III o metástasis ganglionares bilaterales.

Por último, Turanli et al (99) publicó que el tipo de linfadenectomía realizada (selectiva o en bloque) no influye en la supervivencia libre de enfermedad o en la recidiva locorregional.

4.6. COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA

4.6.1. Parálisis del nervio laríngeo recurrente

Las lesiones de este nervio pueden ocasionar desde mínimos cambios en la calidad de la voz hasta episodios frecuentes de aspiración y/o disnea severa que puede requerir la realización de una traqueostomía. Esto último es más frecuente en las lesiones bilaterales del nervio en las que tras la extubación se produce el cierre de las cuerdas vocales con la aparición de estridor e imposibilidad para ventilar al paciente.

Se ha descrito un 1-10% de parálisis transitoria del NLR tras la tiroidectomía total. La parálisis permanente es infrecuente y generalmente supone <5%. Las lesiones bilaterales son extremadamente raras (0,4%) (26, 100).

Las reintervenciones sobre la celda tiroidea se han asociado clásicamente con mayor morbilidad quirúrgica. Estas cirugías son más complejas debido a la presencia de tejido cicatricial y a la distorsión en la anatomía ocasionada por la cirugía previa. Además, tanto el NLR como las paratiroides pueden estar rodeados o envueltos de tejido fibroso que lo hace indistinguible del tejido tumoral. En algunas series se han descrito tasas de parálisis transitoria del 3-15% en las reintervenciones y de lesión permanente del 1-12%, además se ha asociado con mayor frecuencia con casos de parálisis bilateral (100). Las Guías Británicas consideran que en centros con experiencia los porcentajes de lesión del NLR no son superiores en estos casos (26).

Una disección cuidadosa y la identificación del nervio en todo su trayecto extralaríngeo contribuyen a disminuir la morbilidad y es considerado actualmente un estándar en la cirugía tiroidea (100).

La monitorización intraoperatoria del NLR se ha desarrollado con el objetivo de reducir el porcentaje de lesiones iatrogénicas del mismo. Permite facilitar la identificación del NLR, ayudar en su disección una vez identificado y dar una valoración aproximada de la función neural postoperatoria (101). El procedimiento consiste en la estimulación del NLR y valorar la respuesta de las cuerdas vocales a dicha estimulación por medio de una señal auditiva y/o visual. Se han descrito varias técnicas aunque la que se usa con más frecuencia consiste en la colocación de unos electrodos en el tubo endotraqueal a nivel de las cuerdas vocales para monitorizar su respuesta. Los beneficios de esta técnica se han descrito primariamente en casos de riesgo, como en cirugías por CT, reintervenciones, bocios tóxicos o retroesternales y para cirujanos con poca experiencia en cirugía tiroidea (102). Los estudios disponibles no han demostrado una disminución significativa en la incidencia de parálisis transitoria o permanente en cirugías de bajo riesgo realizadas por cirujanos expertos (103). Sin embargo, su uso rutinario en las cirugías más sencillas ayuda al cirujano a familiarizarse con esta técnica y sacar mayores beneficios de la misma en situaciones de riesgo.

Actualmente en pacientes con sospecha o diagnóstico de CT se recomienda la realización de laringoscopia preoperatoria por cuestiones diagnósticas y legales. Según las opiniones de expertos se recomienda también la realización de una laringoscopia postoperatoria en todos los pacientes sometidos a tiroidectomía. Así mismo, los pacientes con cambios en la voz tras la cirugía deberán ser remitidos a la realización de laringoscopia y al especialista correspondiente (26).

4.6.2. Parálisis del nervio laríngeo superior

El porcentaje de lesiones del NLS puede ser incluso superior a las del NLR debido a que su lesión es difícil de reconocer y se documenta con menor frecuencia. Los pacientes refieren ronquera moderada, voz débil o con fatiga, pérdida del volumen de la voz y de los tonos altos (104). En casos de lesión bilateral se pueden producir desordenes en la deglución y mayor riesgo de neumonía aspirativa.

La única forma de tratar esta lesión es la prevención protegiendo esta rama nerviosa con la ligadura de los vasos del polo superior del tiroides a nivel de la cápsula tiroidea (26).

4.6.3. Hipoparatiroidismo

Después de una tiroidectomía total un 30% de pacientes van a tener hipoparatiroidismo transitorio. A los 3 meses, menos del 10% de estos pacientes seguirán necesitando suplementos de calcio. Las cifras descritas de hipoparatiroidismo permanente en centros con experiencia son del 1-2% (26). En el caso de reintervenciones se ha observado una mayor tasa de hipoparatiroidismo permanente con cifras de al menos un 5% (100).

El descenso de los niveles de calcio causa tetania cuya severidad va a depender de los niveles del mismo. Tras la cirugía es importante determinar los niveles de calcio sérico y explorar al paciente en busca de signos de tetania con las maniobras de Trousseau y/o Chvostek.

Un descenso en los niveles de calcio en las primeras 24h tras la cirugía es un predictor temprano de la necesidad de suplementos de calcio. Por otro lado, un factor para determinar el carácter transitorio de la hipocalcemia es la elevación (o los niveles en el rango alto de la normalidad) de la concentración sérica de PTH en el momento en que ocurre la hipocalcemia (26).

Para intentar disminuir la morbilidad relativa al hipoparatiroidismo es importante cuando sea posible la identificación y preservación de las paratiroides, así como la preservación de su vascularización dependiente de la arteria tiroidea inferior. En caso de que se observe compromiso en su vascularización las glándulas han de ser reimplantadas en el músculo, aunque los resultados descritos son variables (26).

4.6.4. Hematoma

La incidencia descrita de hematoma tras la tiroidectomía es baja (0,05-1,25%), aunque la mortalidad asociada al mismo es alta (1,34%) (105).

Se han observado determinados factores médicos y operatorios relacionados con su aparición, tales como las tiroiditis, enfermedad de Graves Basedow, patología benigna, tiroidectomías parciales, enfermedad renal crónica o trastornos de la coagulación. El sangrado suele ocurrir de las arterias y venas superficiales del cuello y de los vasos peritiroideos (104).

Para prevenir su aparición es conveniente comprobar la hemostasia realizando una maniobra de valsalva previa a la finalización de la intervención. Esta consiste en la hiperinsuflación pulmonar realizada por el anestesista, lo que provoca al mismo tiempo la elevación de la presión venosa cervical y permite identificar los pequeños vasos que tengan sangrado activo.

Tras finalizar la cirugía es fundamental llevar a cabo una extubación adecuada sin maniobras de valsalva forzadas en el despertar. La cabeza se tiene que mantener elevada unos 20° y no se deben poner apósitos en la herida que impidan la visualización del cuello. Los pacientes deben permanecer en la reanimación unas horas tras la cirugía, dado que la mayoría de sangrados importantes que causan compresión traqueal suceden en este período de tiempo. En caso de hematoma asfíctico la evacuación inmediata del mismo es crucial, así como la revisión quirúrgica meticulosa de la hemostasia (104).

4.6.5. Lesiones vasculares

- Lesión de los vasos tiroideos

Las lesiones más frecuentes ocurren en las venas tiroideas medias e inferiores, su lesión se puede controlar fácilmente con la ligadura de las mismas.

Las lesiones de las arterias tiroideas y su ligadura, principalmente en el caso de la arteria tiroidea inferior y cuando la ligadura se realiza próxima a su origen, tiene como consecuencia la isquemia de las paratiroides.

- Lesión de grandes vasos

La lesión de la arteria carótida o de la yugular, así como de sus ramas, puede ocurrir a cualquier nivel durante la linfadenectomía y puede requerir la sutura de la misma o incluso su ligadura.

4.6.6. Lesión del conducto torácico

Puede ocurrir en un 1-2,5% de los vaciamientos ganglionares, principalmente del nivel IV y en el lado izquierdo.

Si la fuga se detecta intraoperatoriamente hay que ligar el conducto si se identifica claramente. En caso contrario, se puede intentar suturar en bloque el tejido que comprende la fuga, realizar colgajos musculares y/o utilizar pegamentos de fibrina.

El 80% se diagnostican postoperatoriamente con la aparición de linforragia, linfocele o incluso un quilotórax. En estos casos se puede administrar nutrición parenteral total durante varias semanas o dietas modificadas con ácidos grasos de cadena media. El tratamiento conservador es útil en más del 95% de pacientes, en el 5% restante se requerirá una intervención quirúrgica (104).

4.6.7. Lesiones de la tráquea

La necrosis de la tráquea es rara pero se ha descrito en algunos casos y es debida al exceso de cauterización sobre la misma o en sus cercanías. La vascularización de la parte superior de la tráquea proviene primariamente de pequeñas ramas de la arteria tiroidea inferior, por lo que su lesión puede originar isquemia y necrosis. Esta situación origina una fuga aérea con la aparición de enfisema subcutáneo y puede poner en peligro la vida del paciente. En estos casos es necesaria la reintervención quirúrgica e incluso la realización de una traqueostomía.

4.6.8. Lesiones del esófago cervical

Las lesiones del esófago y de la faringe son raras aunque pueden ocurrir tras la cirugía tiroidea. La aparición de enfisema subcutáneo extenso y crepitación en el postoperatorio obligan a descartar su presencia.

4.6.9. Edema

El edema facial, cervical o traqueal puede ser causado por una disminución del drenaje venoso o linfático en el campo operatorio. Puede interferir con la inspiración y ocurre especialmente en casos de tiroidectomía asociada a linfadenectomía lateral bilateral. Se puede reducir manteniendo la cabeza elevada y con tratamiento con corticoides (104).

4.6.10. Complicaciones de la herida

- Seroma

El seroma de la herida es típicamente superficial y se resuelve espontáneamente sin necesidad de intervención.

- Infección

Es muy infrecuente, con cifras aproximadamente del 0,4%. La mayoría suceden cuando se asocian linfadenectomías a la cirugía tiroidea. A parte del tratamiento con antibiótico puede ser necesario el drenaje de la misma (104).

4.6.11. Otras lesiones nerviosas

- Lesión del nervio hipogloso

Su parálisis desvía la lengua hacia el lado de la lesión y produce alteraciones en los movimientos de la misma durante el habla, la masticación o la deglución, pudiendo traducirse en disfagia. Su lesión es más frecuente con la disección ganglionar a nivel submandibular.

- Lesión del nervio vago

La sección unilateral del vago no produce muchos trastornos debido a la compensación con el vago contralateral, ocasiona la parálisis de la hemilaringe y del velo del paladar ipsilateral. Por el contrario, la sección de ambos vagos no es compatible con la vida.

- Lesión del nervio espinal

Su lesión se produce como consecuencia de la disección ganglionar en el triángulo posterior del cuello donde discurre de forma superficial. Ocasiona la parálisis del músculo trapecio que contribuye a los movimientos de flexión, rotación y abducción del hombro.

- Síndrome de Horner

Los síntomas consisten en la aparición de miosis, ptosis y anhidrosis. Es una complicación muy rara que puede ocurrir en los casos en los que se realiza linfadenectomía lateral (0,2%). Puede ser consecuencia de un hematoma

postoperatorio, de isquemia nerviosa o del estiramiento de la cadena simpática cervical. Esta lesión se puede evitar con la disección ganglionar cuidadosa a nivel de la vaina carotídea y de la fascia prevertebral (104).

4.7. ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

Como se ha comentado previamente el pronóstico del CDT es muy bueno, con supervivencias aproximadas del 90% a 10 años. Sin embargo, un 5-20% de pacientes desarrollarán recidivas locorregionales y un 5-23% metástasis a distancia. Además, el 9% de pacientes con CT mueren como consecuencia de su enfermedad (26).

Es importante por lo tanto, estimar el riesgo de recidiva y mortalidad en pacientes con CDT usando sistemas de estadificación pronóstica que tienen como objetivo:

- Establecer el pronóstico individual de cada paciente con CDT
- Tomar decisiones en cuanto a la necesidad de tratamiento adyuvante
- Estimar el riesgo de los pacientes de recidiva o mortalidad
- Establecer la frecuencia e intensidad del seguimiento postoperatorio
- Permitir la comunicación entre profesionales sanitarios en cuanto a dicha patología
- Permitir la comparación de grupos de pacientes en estudios clínicos

Se han propuesto varios sistemas de estadificación, entre los que destacan:

- TNM (Tumour size, Node metastases and distant Metastases)
- AMES (Age at presentation, Metastases, Extent, Size of primary tumour)
- MACIS (Metastases, Age at presentation, Completeness of surgical resection, Invasion extra-thyroidal, Size)
- EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer methodology)
- AGES (Age at presentation, Grade of tumour, Extent, Size of primary tumour)

Las clasificaciones TNM y MACIS (sólo para el CPT) son las que probablemente aportan la información más útil del pronóstico.

Tanto las Guías de la ATA como las Británicas recomiendan el uso de la clasificación TNM de la AJCC como método de estadificación postoperatoria (**tabla 6**) (67). Este sistema tiene la capacidad de predecir el pronóstico y el riesgo de muerte, sin embargo no permite determinar el riesgo de recidiva ni tiene en cuenta la respuesta al tratamiento (26).

Para predecir el riesgo de recidiva o persistencia de la enfermedad, la ATA clasifica a los pacientes en tres niveles que se muestran en la **tabla 7** (29). Esta clasificación es útil para establecer a qué pacientes se les tiene que administrar radioyodo, así como la intensidad y el tipo de seguimiento postoperatorio.

Tumor primario (T)^a

TX	No se puede evaluar un tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
T1	El tumor mide ≤2 cm en su dimensión mayor y se limita a la tiroides.
T1a	El tumor mide ≤1 cm y se limita a la tiroides.
T1b	El tumor mide >1 cm, pero ≤2 cm en su dimensión mayor y se limita a la tiroides.
T2	El tumor mide >2 cm, pero ≤4 cm en su dimensión mayor y se limita a la tiroides.
T3	El tumor mide >4 cm en su dimensión mayor o cualquier tumor con diseminación mínima fuera de la tiroides (por ejemplo, diseminación hasta el músculo esternotiroideo o los tejidos blandos alrededor de la tiroidea).
T4a	Enfermedad moderadamente avanzada. El tumor es de cualquier tamaño y se extiende más allá de la cápsula tiroidea hasta invadir los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente.
T4b	Enfermedad muy avanzada. El tumor invade la fascia prevertebral o envuelve la arteria carótida o los vasos mediastínicos.
^bT4a	Carcinoma anaplásico intratiroideo.
^bT4b	Carcinoma anaplásico con diseminación extratiroidea macroscópica.

^aTodas las categorías se pueden subdividir como sigue: (s) tumor solitario y (m) tumor multifocal (el tumor más grande determina la clasificación).

^bTodos los carcinomas anaplásicos se consideran tumores T4.

Ganglios linfáticos regionales (N)^a

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1a	Metástasis hasta Nivel IV (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales, y prelaríngeos o delfianos).
N1b	Metástasis en los ganglios cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV o V) o en los ganglios linfáticos retrofaríngeos o mediastínicos superiores (Nivel VII).

^aLos ganglios linfáticos regionales son los del compartimiento central, los cervicales laterales y los mediastínicos superiores.

Metástasis a distancia (M)

M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Hay metástasis a distancia.

Estadio anatómico/grupos de pronóstico^a

Estadio	T	N	M
<i>Papilar o folicular (diferenciado)</i>			
MENORES 45 AÑOS			
I	Cualquier T	Cualquier N	M0
II	Cualquier T	Cualquier N	M1
45 AÑOS O MÁS			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
IVB	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1
<i>Carcinoma medular (todos los grupos etarios)</i>			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
III	T1	N1a	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
	Estadio IVB	T4b	Cualquier N
IVB	T4b	Cualquier N	M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1
<i>Carcinoma anaplásico^b</i>			
IVA	T4a	Cualquier N	M0
IVB	T4b	Cualquier N	M0
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

^aSe recomiendan agrupaciones por estadio separadas para los carcinomas papilar o folicular (diferenciado), medular y anaplásico (indiferenciado).

^bTodos los carcinomas anaplásicos se consideran Estadio IV.

Tabla 6. Clasificación de la TNM de la AJCC (7ª edición) (67).

Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
<u>Todas las siguientes:</u>	<u>Cualquiera de las siguientes:</u>	<u>Cualquiera de las siguientes:</u>
<ul style="list-style-type: none"> Ausencia de metástasis locorregionales o a distancia Resección completa del tumor (desde el punto de vista macroscópico) No hay invasión local de tejidos o estructuras adyacentes No tiene histología agresiva ni tampoco invasión vascular Si se administra radioyodo, no hay captación fuera del lecho tiroideo en el RCT postratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> Invasión microscópica de tejido peritiroideo Metástasis cervicales ganglionares Captación de radioyodo fuera del lecho tiroideo en el RCT postratamiento Histología agresiva o invasión vascular 	<ul style="list-style-type: none"> Invasión macroscópica tumoral Resección incompleta Metástasis a distancia Tiroglobulinemia desproporcionada con respecto a las imágenes del RCT postratamiento

Tabla 7. Clasificación del riesgo de recidiva y de persistencia de enfermedad propuesto por la ATA de 2009 (29).

Sin embargo, dependiendo del curso clínico de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento, el riesgo de recidiva y mortalidad puede cambiar a lo largo del tiempo. Por lo tanto, un manejo apropiado requiere calcular de nuevo el riesgo a medida que se obtienen nuevos datos en el seguimiento (106). En 2010, Tuttle et al (107) proponen una clasificación dinámica del riesgo en pacientes con CDT a los que se realiza tiroidectomía total y tratamiento ablativo con radioyodo. Utilizando una serie de criterios clinicopatológicos y la respuesta al tratamiento a los 9 y 12 meses, establecen unas indicaciones más personalizadas de tratamiento, seguimiento y de pronóstico (**tabla 8**).

Respuesta excelente	Respuesta indeterminada	Respuesta incompleta
<u>Todos los siguientes:</u>	<u>Cualquiera de los siguientes:</u>	<u>Cualquiera de los siguientes:</u>
<ul style="list-style-type: none"> TG <1ng/ml bajo supresión o estimulación Ecografía cervical sin enfermedad Pruebas imagen negativas (si se realizan) 	<ul style="list-style-type: none"> TG <1ng/ml bajo supresión y TG estimulada ≥ 1 y <10ng/ml Ecografía cervical con cambios inespecíficos o identificación adenopatías <1cm que permanecen estables Pruebas imagen con cambios inespecíficos pero no completamente normales 	<ul style="list-style-type: none"> TG ≥ 1ng/ml bajo supresión o TG estimulada ≥ 10ng/ml Concentraciones de TG en ascenso Enfermedad persistente o identificada recientemente en ecografía, TC, RMN, 18-FDG-PET o rastreos con radioyodo

Tabla 8. Clasificación dinámica del riesgo propuesta por Tuttle et al considerando la respuesta al tratamiento inicial (107).

Recientemente se han publicado nuevos datos que pueden influir en la clasificación del riesgo de pacientes con CDT. Parece que aumentar por encima de 45 años el punto de corte en los sistemas de estadificación o considerar la edad como una variable continua puede ser más útil para valorar el pronóstico, así mismo, se considera controvertida la influencia del sexo en la supervivencia del CDT (108).

4.8. TRATAMIENTO CON RADIOYODO

Tras la realización de una tiroidectomía total o casi total se puede demostrar habitualmente captación de I^{131} en el lecho tiroideo. La destrucción de este tejido tiroideo

residual con I^{131} es lo que se conoce como “dosis ablativa de radioiodo”. Este término no debe usarse para describir el tratamiento que se aplica a la enfermedad local residual conocida o a la enfermedad metastásica. Por lo tanto, la “dosis terapéutica de radioiodo” es aquella que se emplea para tratar la enfermedad residual, recidivante o metastásica (26).

Las principales ventajas de la dosis ablativa de radioiodo son las siguientes (26, 29):

- Posible prolongación de la supervivencia
- Eliminar todas las células tiroideas residuales tras la cirugía con la consiguiente reducción del riesgo de recidiva local o a distancia
- Tranquilizar a los pacientes con el conocimiento de que la TG sérica es indetectable y la ecografía y el RCT son negativos, lo que implica que todo el tejido tiroideo ha sido destruido
- Incremento en la sensibilidad del seguimiento con TG, lo que facilita la detección precoz de recidivas o enfermedad metastásica
- Incremento en la sensibilidad de un posterior RCT si es preciso

Los pacientes se pueden clasificar en tres categorías en función de la indicación que presenten para la administración de la dosis ablativa de radioiodo (**figura 5**). El grupo de pacientes con *indicación incierta* corresponde a aquellos en los que la evidencia en la administración del tratamiento ablativo es conflictiva o inadecuada, por lo tanto no se pueden hacer unas recomendaciones claras al respecto y la decisión deberá ser individualizada teniendo en cuenta el riesgo-beneficio del mismo (26).

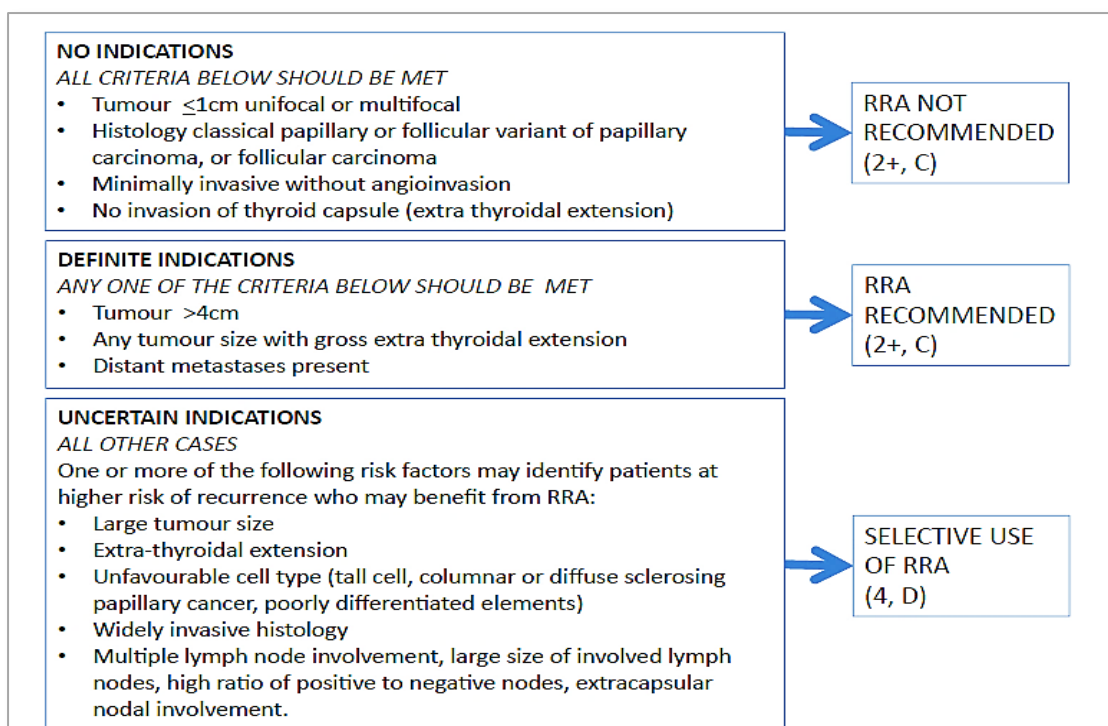


Figura 5. Indicaciones para la administración de la dosis ablativa de radioiodo. Guías de la British Thyroid Association de 2014 (26). RRA: Radioiodine remnant ablation.

En la **tabla 9** se reflejan una serie de factores basados en la clasificación de la TNM de la AJCC y la evidencia disponible para valorar la utilidad de la dosis ablativa de radioiodo en cada uno de los casos (29). Como se puede ver en la misma, el uso rutinario del radioiodo sólo ha demostrado una disminución en el riesgo de mortalidad específica de la enfermedad y en la tasa de recidivas en los pacientes ≥ 45 años con tumores $>4\text{cm}$, o en pacientes con enfermedad extratiroidea grosera o metástasis a distancia. Así mismo, no ha demostrado eficacia en la disminución de la mortalidad o las recidivas en los MCPT uni o multifocales confinados al tiroides.

En general las histologías no papilares como el CFT o el de células de Hürthle son de mayor riesgo y la mayoría de expertos recomiendan el uso de radioiodo en casi todos los casos (29). Sin embargo, debido al excelente pronóstico tras la resección quirúrgica de los CFT mínimamente invasivos, la dosis ablativa de radioiodo puede no ser necesaria en todos ellos (109).

Factors	Description	Expected benefit			RAI ablation usually recommended	Strength of evidence
		Decreased risk of death	Decreased risk of recurrence	May facilitate initial staging and follow-up		
T1	1 cm or less, intrathyroidal or microscopic multifocal	No	No	Yes	No	E
	1–2 cm, intrathyroidal	No	Conflicting data ^a	Yes	Selective use ^a	I
T2	$>2\text{--}4\text{cm}$, intrathyroidal	No	Conflicting data ^a	Yes	Selective use ^a	C
T3	$>4\text{cm}$					
	<45 years old	No	Conflicting data ^a	Yes	Yes	B
	≥ 45 years old	Yes	Yes	Yes	Yes	B
	Any size, any age, minimal extrathyroidal extension	No	Inadequate data ^a	Yes	Selective use ^a	I
T4	Any size with gross extrathyroidal extension	Yes	Yes	Yes	Yes	B
Nx,N0	No metastatic nodes documented	No	No	Yes	No	I
N1	<45 years old	No	Conflicting data ^a	Yes	Selective use ^a	C
	>45 years old	Conflicting data	Conflicting data ^a	Yes	Selective use ^a	C
M1	Distant metastasis present	Yes	Yes	Yes	Yes	A

^aBecause of either conflicting or inadequate data, we cannot recommend either for or against RAI ablation for this entire subgroup. However, selected patients within this subgroup with higher risk features may benefit from RAI ablation (see modifying factors in the text).

Tabla 9. Resumen de la evidencia disponible en el beneficio de administrar la dosis ablativa de radioiodo en pacientes con CDT. ATA 2009 (29).

La tendencia actual consiste en ajustar de forma individualizada la necesidad y la intensidad de la dosis ablativa de radioiodo, con el objetivo de evitar los efectos adversos de la misma en pacientes de bajo riesgo que podrían no beneficiarse del tratamiento (110). Hay estudios recientes que han demostrado que los niveles de TG bajo supresión, y a menudo tras estimulación, pueden ser indetectables hasta en un 30% de los pacientes a los que tan sólo se realiza tiroidectomía total de forma meticulosa, demostrando que el tratamiento con radioiodo no siempre se requiere para facilitar el seguimiento (111). Además el creciente uso de la ecografía cervical en la detección de recidivas hace menos

necesario el uso de rastreos diagnósticos con radioyodo para el seguimiento de pacientes de bajo riesgo.

En 2012 la ATA considera la existencia de una serie de factores perioperatorios que pueden influir en nuestra decisión para la administración de tratamiento ablativo con radioyodo (112). Aunque los datos histológicos son los más significativos, a menudo se ven casos en los que la historia preoperatoria, la exploración física o las pruebas de imagen pueden influir en nuestra decisión de administrar radioyodo, o bien porque la naturaleza del tumor parece más agresiva de lo descrito en la histología, o para facilitar la estadificación en algunos casos. Al igual que es fundamental disponer de un informe histológico exhaustivo, también es muy importante que el cirujano detalle datos intraoperatorios sobre la extensión extratiroidea y la resección completa del tumor, dado que son factores difíciles de determinar con la anatomía patológica.

En un intento por esclarecer la necesidad de administrar tratamiento ablativo con radioyodo a los pacientes con *indicación incierta*, Tuttle et al (113) han propuesto una serie de indicaciones clínicas para el mismo, así como los casos en los que se recomienda observación (**tabla 10**).

Una de las variables más importantes que influyen en estos autores en la decisión de administrar tratamiento ablativo son los niveles de TG obtenidos a 1-2 meses de la cirugía (114). Los niveles postoperatorios indetectables de TG no estimulada o tras estimulación hacen muy improbable la presencia de enfermedad residual significativa o metástasis a distancia, y están asociadas con una baja tasa de recidivas. Sin embargo, el punto de corte en dichos niveles todavía está por determinar y depende no sólo de la cantidad de enfermedad residual sino también de la resección completa durante la tiroidectomía total, de los niveles de TSH y del grado de diferenciación del tumor. Por lo tanto, la TG no puede usarse como el único factor determinante en la decisión de administrar tratamiento ablativo con radioyodo (115).

Con respecto al estudio de la mutación de BRAF parece que en la mayoría de tumores con mutaciones agresivas ya se ha establecido la indicación de radioyodo por otros factores clínico-patológicos. Aunque aproximadamente el 50% de los MCPT intratiroideos unifocales expresan mutaciones de BRAF, en ausencia de otros factores de riesgo, tienen buen pronóstico y no precisan radioyodo. Sí parece que tienen mayor riesgo de recidiva aquellos con mutaciones de BRAF con tumores intratiroideos entre 1-4cm, pudiendo entonces beneficiarse del tratamiento con radioyodo (116). Se requieren más estudios para determinar el impacto del radioyodo en la tasa de recidivas de pacientes con la mutación BRAF, sobre todo teniendo en cuenta que estos pacientes tienen menos probabilidades de responder al tratamiento y que probablemente el efecto beneficioso de esta terapia se deba más a facilitar el seguimiento que como adyuvante propiamente dicho.

No se recomienda radioyodo en todos los pacientes con metástasis ganglionares. Como se comentó previamente, parece que el riesgo de recidiva en los pacientes pN1 depende del número y tamaño de los ganglios linfáticos afectados (77). Debido a esto, ellos proponen administrar radioyodo a pacientes N1 de alto riesgo que se definen de forma arbitraria

como aquellos con más de 10 ganglios metastásicos si todos son <5mm, más de 5 ganglios si la mayoría son entre 5-15mm, o cualquier ganglio >15mm.

Por otro lado, se recomienda radioyodo en aquellos pacientes con la TG inapropiadamente alta en ausencia de enfermedad identificable en el cuello y tórax. La causa más frecuente de este hecho es la resección incompleta del tiroides o las metástasis locorregionales, por este motivo es conveniente realizar una ecografía cervical exhaustiva antes de la administración empírica de radioyodo. En el caso de enfermedad macroscópica residual se debe considerar la cirugía y posterior reevaluación para radioyodo. En el caso de que el origen sea una pequeña cantidad de tejido tiroideo residual es probablemente más seguro realizar la ablación de estos restos tiroideos antes de someterse a una reintervención en el surco traqueoesofágico que pueda dañar los NLR (117).

A diferencia de la clasificación TNM que sobreestadifica a los pacientes con mínima afectación extratiroidea, se ha publicado recientemente que la presencia aislada de la misma en ausencia de otros factores de riesgo histológicos no se asocia con un riesgo significativo de recidiva o muerte por la enfermedad, por lo que puede incluirse dentro de las indicaciones de observación (118).

Clinical Scenario	Rationale
Papillary microcarcinoma (<1 cm), intrathyroidal, unifocal or multifocal, with normal post-operative Tg ^a	Very low risk of recurrence, very low risk of distant metastases, RAI of unproven benefit with regard to recurrence or mortality, neck US and serum Tg likely to identify the few cases of recurrence in a timely manner
Papillary thyroid cancer, intrathyroidal, 1–4 cm, with normal postoperative Tg	Low risk of recurrence, low risk of distant metastases, RAI of unproven benefit with regard to recurrence or mortality, neck US and serum Tg likely to identify the few cases of recurrence in a timely manner
Follicular variant PTC, encapsulated, intrathyroidal, <4 cm without vascular invasion, with normal post-operative Tg	Low risk of recurrence, low risk of distant metastases, RAI of unproven benefit with regard to recurrence or mortality, serum Tg likely to identify the few cases of recurrence in a timely manner
Follicular or Hurthle cell carcinoma, intrathyroidal, <4 cm without vascular invasion (capsular invasion only), with normal post-operative Tg	Low risk of recurrence, low risk of distant metastases, RAI of unproven benefit with regard to recurrence or mortality, serum Tg likely to identify the few cases of recurrence in a timely manner
Small volume cervical lymph node metastases ^b , with normal postoperative Tg	Low risk of recurrence, low risk of distant metastases, conflicting data with regard to benefit on recurrence or mortality, neck US and serum Tg likely to identify the few cases of recurrence in a timely manner
Minor extrathyroidal extension identified only on pathology examination, with normal post-operative Tg	Low risk of recurrence, low risk of distant metastases, inadequate data with regard to benefit on recurrence or mortality, neck US and serum Tg likely to identify the few cases of recurrence in a timely manner
Intrathyroidal potentially aggressive variants (e.g. tall cell variant PTC), <2 cm, without vascular invasion and with normal post-operative Tg	Low risk of recurrence, low risk of distant metastases, inadequate data with regard to benefit on recurrence or mortality, neck US and serum Tg likely to identify the few cases of recurrence in a timely manner

^a Normal post-op Tg defined as non-stimulated Tg < 5 ng/mL or stimulated Tg < 10 ng and negative anti-Tg antibodies.

^b Defined as defined as fewer than 10 involved nodes if all are less than 5 mm, fewer than five involved nodes if the majority are 5–15 mm, and no single lymph node more than 15 mm mL.

Tabla 10. Indicaciones clínicas para observación antes de la administración inmediata de radioyodo ablativo según Tuttle et al (113).

Con respecto a la pequeña minoría de tumores agresivos histológicamente (variante de células altas, variante columnar o variantes pobremente diferenciadas) que se presentan como encapsulados e intratiroideos no siempre se recomienda radioyodo cuando los niveles de TG postoperatorios son normales, sin embargo, en la práctica clínica se suele administrar una dosis baja de 30 mCi.

La presencia de Ac anti-TG en un paciente que podría beneficiarse de observación complica la toma de decisiones, pero no significa siempre la necesidad de administrar radioyodo. Los niveles inferiores a 3-4 veces el límite alto de la normalidad suelen disminuir significativamente en el primer año de seguimiento. A estos pacientes que podrían someterse a observación y que presentan Ac anti-TG se les realiza seguimiento con anticuerpos cada 4-6 meses durante 1-2 años. En caso de producirse un aumento en los niveles de anticuerpos se administra una dosis de 30mCi para completar la estadificación y facilitar el seguimiento (113).

4.9. TRATAMIENTO HORMONAL

El CDT expresa el receptor de TSH en la membrana celular y responde a la estimulación de la TSH incrementando el crecimiento celular (119). La supresión de la TSH usando dosis supra-fisiológicas de LT4 (levotiroxina) se usa para tratar pacientes con CT en un esfuerzo para disminuir el riesgo de recidivas (120).

Los efectos adversos de la supresión de TSH incluyen las consecuencias de la tirotoxicosis subclínica como la exacerbación de la angina en pacientes con isquemia cardiaca, incremento del riesgo de fibrilación auricular en pacientes mayores e incremento del riesgo de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (121,122).

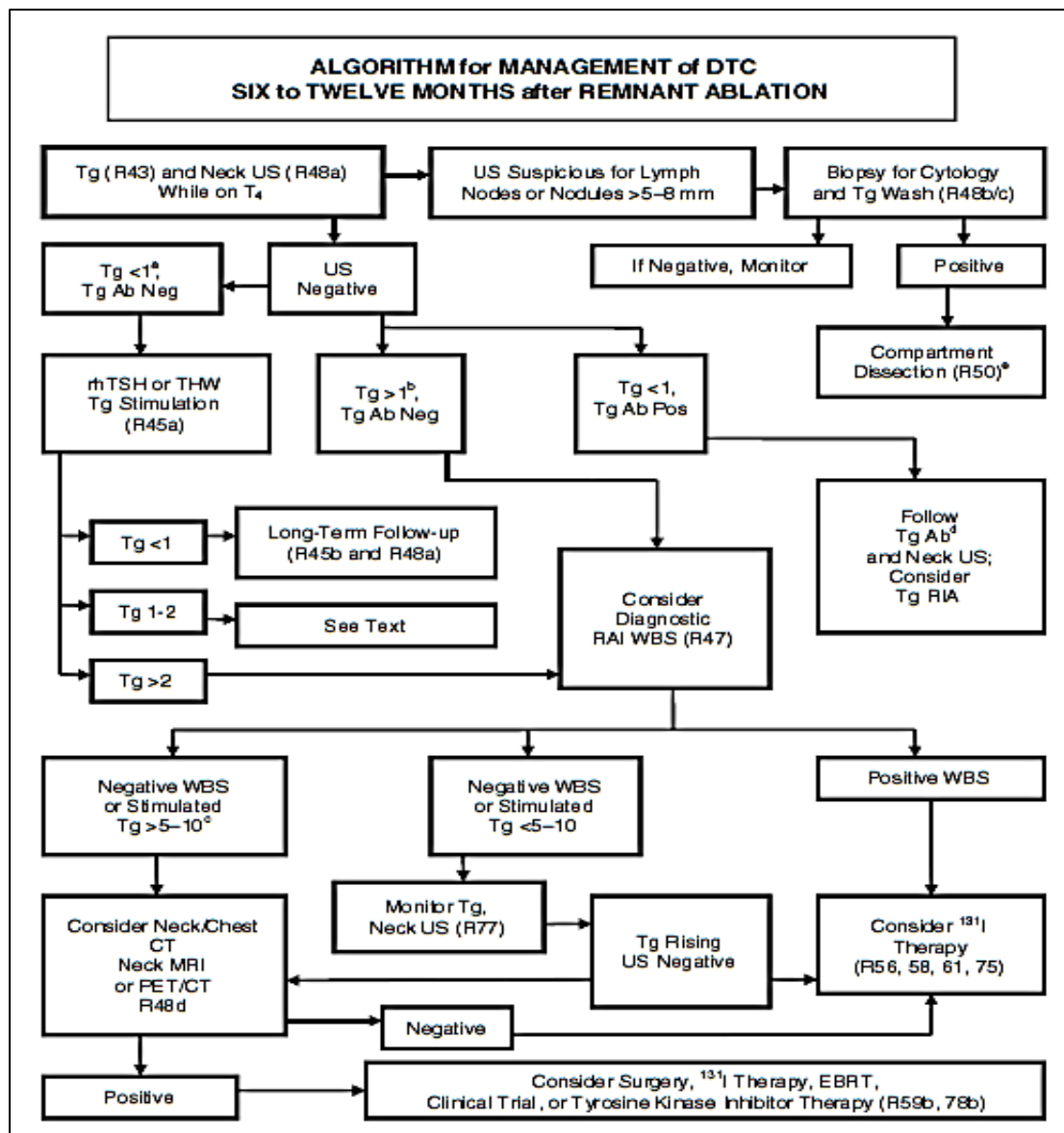
Los pacientes que no se han sometido a tratamiento ablativo con radioyodo no requieren tratamiento supresor de TSH y los niveles séricos se tienen que mantener en el límite bajo de la normalidad (0,3-2mU/l). Todos los pacientes sometidos a tiroidectomía total y dosis ablativa de radioyodo tienen que mantener la TSH suprimida por debajo de 0,1mU/l durante los primeros 9-12 meses. Pasado este tiempo se tendrá que reevaluar al paciente según la clasificación dinámica del riesgo para decidir la necesidad de mantener el tratamiento supresor (26).

En los pacientes con *respuesta excelente* se tendrá que mantener la TSH en el límite bajo de la normalidad de 0,3-2mU/l. Aquellos con *respuesta indeterminada* tendrán que mantener la TSH suprimida entre 0,1-0,5mU/l durante 5-10 años y ser reevaluados nuevamente. Por último, los pacientes con *respuesta incompleta* mantendrán la TSH suprimida <0,1mU/l de forma indefinida (26).

4.10. SEGUIMIENTO INICIAL Y A LARGO PLAZO

4.10.1. Seguimiento inicial

Las recomendaciones de la ATA en el seguimiento de pacientes con CDT a los 6-12 meses de la tiroidectomía total y el tratamiento ablativo con radioyodo aparece reflejado en la **figura 6** (29).



a. TgAb is anti-thyroglobulin antibody usually measured by immunometric assay.

b. Heterophile antibodies may be a cause of falsely elevated serum Tg levels (436,437). The use of heterophile blocking tubes or heterophile blocking reagents have reduced, but not completely eliminated this problem. Tg that rises with TSH stimulation and falls with TSH suppression is unlikely to result from heterophile antibodies.

c. See text concerning further information regarding levels of Tg at which therapy should be considered.

d. Tg radioimmunoassay (RIA) may be falsely elevated or suppressed by TgAb. Tg results following TSH stimulation with rhTSH or thyroid hormone withdrawal are invalidated by TgAb in the serum even when Tg is measured by most RIA tests. TgAb levels often decline to undetectable levels over years following surgery (306). A rising level of TgAb may be an early indication of recurrent disease (305).

e. See text for decision regarding surgery versus medical therapy, and surgical approaches to locoregional metastases. FNA confirmation of malignancy is generally advised. Preoperative chest CT is recommended as distant metastases may change management.

Figura 6. Seguimiento de pacientes con CDT. Seis y doce meses tras el tratamiento ablativo. ATA 2009 (29).

La TG sérica tiene una alta sensibilidad y especificidad en la detección de las recidivas del CT, especialmente después de la tiroidectomía total y el tratamiento ablativo con radioyodo. Su mayor sensibilidad se detecta tras la estimulación de la TSH, ya sea por medio de la retirada del tratamiento supresor con levotiroxina o

por medio de la estimulación con rhTSH (TSH recombinante humana, Thyrogen) (123). En ocasiones, puede no identificar pacientes con pequeñas cantidades de tumor residual o incluso con tumor clínicamente significativo debido a la presencia de Ac anti-TG (presentes en el 25% de pacientes con CT) o menos frecuentemente por un defecto en la producción o la secreción de TG por la célula tumoral (124).

Se recomienda que cada vez que se midan los niveles séricos de TG se haga también la determinación de los Ac anti-TG. Además, la medición seriada de los mismos puede servir como marcador de la presencia de restos de tejido tiroideo normal o tumoral (125).

No obstante, una medición de TG $<0,5\text{ng/ml}$ tras estimulación con rhTSH en ausencia de Ac anti-TG tiene una probabilidad del 98-99,5% de identificar pacientes libres de enfermedad en el seguimiento (126,127).

El seguimiento inicial de pacientes de bajo riesgo sometidos a tiroidectomía total o casi total y tratamiento ablativo con radioyodo debe basarse principalmente en la medición de TG bajo tratamiento supresor cada 6-12 meses y en la realización de ecografía cervical. Se debe realizar una ecografía cervical del lecho tiroideo y de los compartimentos ganglionares centrales y laterales a los 6-12 meses, y luego periódicamente dependiendo del riesgo de recidiva y de los niveles de TG sérica.

En caso de hallar ganglios linfáticos sospechosos $>5\text{-}8\text{mm}$ en su diámetro menor deben ser biopsiados para citología y para determinación de TG en el líquido obtenido de la punción. Los ganglios sospechosos $<5\text{-}8\text{mm}$ en su diámetro mayor pueden ser observados sin biopsia y considerar la misma en caso de crecimiento o afectación de estructuras vitales (29).

A los pacientes que tengan la TG bajo tratamiento supresor indetectable y la ecografía negativa se les debe medir la TG sérica tras estimulación (suprimiendo la levotiroxina o bien tras estimulación con rhTSH) aproximadamente a los 12 meses después de la dosis ablativa de radioyodo para confirmar la ausencia de enfermedad (128).

Aquellos con TG indetectable tras estimulación pueden ser seguidos anualmente con exploración física y medición de TG bajo tratamiento supresor.

La TG estimulada puede permanecer detectable a bajas concentraciones, lo que puede ser indicativo de enfermedad persistente o recidiva, aunque en la mayoría de los casos traduce la presencia de tejido tiroideo residual. Una opción en pacientes de bajo riesgo es repetir la TG estimulada cada 12 meses hasta observar la disminución gradual de la misma a niveles indetectables. Aquellos en los que permanezca detectable o se eleve requerirán la realización de otras pruebas diagnósticas (26).

Por otro lado, parece que el punto de corte en los niveles de TG por encima de 2ng/ml tras la estimulación con rhTSH es altamente sensible en la identificación

de pacientes con enfermedad persistente (128-131). Por este motivo, la ATA recomienda en estos casos la realización de un RCT diagnóstico. También recomiendan el RCT diagnóstico (tras suspender el tratamiento con levotiroxina o tras rhTSH) a los 6-12 meses del tratamiento ablativo en pacientes de riesgo alto o intermedio, pero debe ser realizado con I^{123} o con una dosis baja de I^{131} (29).

Un aspecto importante es el manejo de los pacientes con TG positiva y RCT diagnóstico negativo. En estos pacientes es preciso descartar la presencia de enfermedad metastásica realizando distintas pruebas de imagen entre las que se puede considerar la ecografía cervical, el TC cervico-torácico, la RMN cervical o el 18-FDG PET/TC.

La administración empírica de radioiodo (100-200mCi) puede ser considerada en pacientes con elevación (niveles de TG tras suspender la levotiroxina ≥ 10 ng/ml o tras rhTSH ≥ 5 ng/ml) o con un incremento progresivo en los niveles de TG cuando las pruebas de imagen han fallado en la localización de la enfermedad.

Si el rastreo post-tratamiento empírico detecta la presencia de enfermedad no resecable y hay evidencia de disminución tumoral significativa, el tratamiento con radioiodo se tiene que repetir hasta que la enfermedad esté erradicada o el tumor no responda al tratamiento, siempre teniendo en cuenta el riesgo-beneficio del mismo.

Si por el contrario, el rastreo post-tratamiento empírico es negativo no se debe administrar más radioiodo. En estos casos, se puede realizar un 18-FDG-PET/TC para intentar localizar la enfermedad, especialmente en pacientes con niveles séricos de TG no estimulada >10 - 20 ng/ml o con histologías agresivas, dado que la captación de FDG refleja progresión hacia la desdiferenciación tumoral (132).

Si no se halla enfermedad estructuralmente evidente y se mantienen niveles de TG <10 ng/ml tras suspender la levotiroxina o <5 ng/ml tras rhTSH, se puede continuar el seguimiento reservando terapias adicionales en caso de elevación de los niveles con el tiempo u otra evidencia de progresión tumoral. En estos casos se deberán realizar mediciones de TG o pruebas de imagen con mayor periodicidad. La frecuencia con la que se debe repetir el 18-FDG-PET/TC en estas circunstancias es incierta.

Si por el contrario hay enfermedad estructuralmente evidente y no es resecable quirúrgicamente se puede plantear tratamiento con supresión hormonal, radioterapia externa, quimioterapia, ablación con radiofrecuencia, quimio-embolización, monitorización si permanece estable o incluso la participación en ensayos clínicos.

Algunos autores proponen que el 18-FDG-PET/TC se debería realizar antes de administrar una dosis empírica de radioiodo ya que los tumores con PET positivo generalmente no presentan captación de radioiodo y por lo tanto serán refractarios a dicho tratamiento (133).

Por último, en aquellos pacientes a los que se realiza hemitiroidectomía o tiroidectomía total sin tratamiento ablativo se recomienda medición de la TG sérica periódica y realización de ecografía cervical (29). Durante et al (134), proponen como seguimiento en pacientes con tiroidectomía total sin dosis ablativa de radioyodo la medición de los niveles de TG no estimulada y Ac anti-TG cada 4-6 meses y ecografía cervical a los 6 o 12 meses. Si no hay evidencia de enfermedad los pacientes se seguirán a intervalos de 1 año con medición de TG, Ac anti-TG y ecografía durante los primeros 3-5 años, y posteriormente con menos frecuencia. La tasa de recidiva es del 1-3% a 5-10 años de seguimiento en pacientes apropiadamente escogidos para observación sin administrar radioyodo.

4.10.2. Seguimiento a largo plazo

A los 9-12 meses del tratamiento inicial es necesario reevaluar al paciente utilizando la clasificación dinámica del riesgo. En 2014, Momesso et al (135) proponen una nueva clasificación en función del tipo de tratamiento inicial llevado a cabo y la respuesta al mismo (**tabla 11**).

Initial Therapy			
	Total Thyroidectomy and RAI Ablation	Total Thyroidectomy Without RAI Ablation	Lobectomy
Excellent response	Nonstimulated Tg level <0.2ng/mL or Stimulated Tg level <1 ng/mL and Undetectable TgAb and Negative imaging	Nonstimulated Tg level <0.2ng/mL or Stimulated Tg level <2 ng/mL and Undetectable TgAb and Negative imaging	Stable, nonstimulated Tg level <30 ng/mL and Undetectable TGAb and Negative imaging
Biochemical incomplete response	Nonstimulated Tg level >1 ng/mL or Stimulated Tg level >10 ng/mL or Increasing TgAb levels and Negative imaging	Nonstimulated Tg level >5 ng/mL or Stimulated Tg level >10 ng/mL or Increasing Tg values over time with similar TSH levels or Increasing TgAb levels and Negative imaging	Nonstimulated Tg level >30 ng/mL or Increasing Tg level values over time with similar TSH levels or Increasing TgAb levels and Negative imaging
Structural incomplete response	Structural or functional evidence of disease regardless of Tg or TgAb	Structural or functional evidence of disease regardless of Tg or TgAb	Structural or functional evidence of disease regardless of Tg or TgAb
Indeterminate response	Nonspecific findings on imaging studies or Faint uptake in thyroid bed on RAI scanning or Nonstimulated Tg level 0.2-1 ng/mL or Stimulated Tg level 1-10 ng/mL or TgAb levels stable or declining in the absence of structural or functional disease	Nonspecific findings on imaging studies or Faint uptake in thyroid bed on RAI scanning or Nonstimulated Tg level 0.2-5 ng/mL or Stimulated Tg level 1-10 ng/mL or TgAb levels stable or declining in the absence of structural or functional disease	Nonspecific findings on imaging studies or TgAb levels stable or declining in the absence of structural or functional disease

In the absence of interfering anti-TgAb

Tabla 11. Definiciones de respuesta al tratamiento basadas en el tratamiento inicial según Momesso et al (135).

Según las Guías Británicas, los pacientes sometidos a hemitiroidectomía no requieren tratamiento supresor de TSH o seguimiento a largo plazo, mientras que el resto de pacientes se deben seguir de forma regular para la detección precoz de recidivas (26).

En los pacientes sometidos a dosis ablativa de radioiodo y tras ser reevaluados según la clasificación dinámica del riesgo, se establecerá la frecuencia del seguimiento de forma individual (26):

- Los pacientes con *respuesta excelente* no requieren supresión de TSH y se deben seguir cada 6 meses durante el primer año y posteriormente de forma anual
- Los pacientes con *respuesta indeterminada o incompleta* deben seguirse más frecuentemente en función de las necesidades individuales

Es importante tener en cuenta que los pacientes sometidos a dosis ablativa o terapéutica de radioiodo deben tener un seguimiento de por vida como consecuencia de los siguientes factores:

- La enfermedad tiene una historia natural larga
- Las recidivas pueden ocurrir tardíamente y pueden ser tratadas consiguiendo curación o supervivencias prolongadas
- Las consecuencias de la supresión con levotiroxina deben ser monitorizadas, especialmente en pacientes de edad avanzada
- Puede haber efectos adversos tardíos del radioiodo, como la leucemia o tumores secundarios

En cada revisión se tiene que realizar una exploración física, valorar la adecuación del tratamiento supresor de TSH y sus posibles efectos adversos, medir la TG sérica y los Ac anti-TG, así como determinar el calcio sérico en pacientes con hipoparatiroidismo postquirúrgico.

4.11. MANEJO DE LAS RECIDIVAS Y METÁSTASIS

El orden de tratamiento en caso de CDT con enfermedad recidivante o metastásica consiste en:

- Tratamiento quirúrgico de la enfermedad locorregional en pacientes potencialmente curables
- I^{131} para pacientes con enfermedad sensible al mismo
- Radioterapia externa/quimioterapia
- Observación en caso de enfermedad estable o lentamente progresiva que sea asintomática
- Tratamientos experimentales en casos de enfermedad macroscópica progresiva y refractaria. En ocasiones, el tratamiento experimental puede probarse antes que la radioterapia externa debido a su alta morbilidad y a su relativa ineficacia

4.11.1. Recidiva en el lecho tiroideo o en los ganglios linfáticos regionales

Como ya se ha mencionado previamente la tasa de recidivas locorregionales en pacientes con CDT es del 5-20% (26). Los factores de riesgo que se han relacionado clásicamente con una mayor tasa de recidivas son el sexo masculino, la edad <45 años, un mayor tamaño tumoral, la extensión de la afectación ganglionar y la presencia de metástasis a distancia al diagnóstico (29, 136). Según Kruijff et al (136) en su estudio se observa una tasa de recidivas del 7,9% que aparecen como media a los 31 meses de la cirugía inicial. Ellos describen que las recidivas locorregionales suceden con mayor frecuencia en los ganglios del compartimento lateral con respecto al compartimento central (67% vs 32%, $p<0,01$).

La cirugía con intención curativa es el tratamiento de elección en el caso de recidivas confinadas al cuello.

En un estudio reciente se recomienda la observación con respecto a la cirugía en caso de recidivas $\leq 0,8$ cm en el compartimento central, <1cm en el compartimento lateral, cuando el crecimiento sea mínimo o lento (<3-5mm/año), y cuando la recidiva sea estable y se halle próxima al NLR sano en un paciente con parálisis contralateral (137).

En caso de persistir enfermedad macroscópica residual tras la reintervención quirúrgica se tiene que emplear tratamiento con I^{131} . Si pese a ello la enfermedad progresa y no es tratable quirúrgicamente o no responde a I^{131} se debe emplear la radioterapia externa (26,29).

En los pacientes con enfermedad metastásica a distancia y recidiva cervical concomitante, se debe considerar la cirugía de forma individualizada si la progresión de la enfermedad supone compromiso de la vía aéreo-digestiva o de los tejidos blandos del cuello (26,29).

Otras alternativas a la cirugía para las recidivas cervicales constituyen la ablación con alcohol o radiofrecuencia, sin embargo, la experiencia es mínima y se han descritos casos de lesión del NLR. En el caso de la ablación con alcohol se requieren múltiples sesiones con dosis mínimas debido a la toxicidad en los tejidos adyacentes en caso de extravasación, lo que lo convierte en un procedimiento poco práctico. Con respecto a la radiofrecuencia, es difícil de realizar en lesiones pequeñas y no puede usarse en áreas adyacentes a estructuras críticas, lo que corresponde con frecuencia al área cervical (138,139).

4.11.2. Metástasis a distancia en varios órganos

El tratamiento de los pacientes con metástasis a distancia se basa en las siguientes consideraciones:

- La morbi-mortalidad es mayor en estos pacientes, pero el pronóstico individual depende de factores que incluyen la histología del tumor primario,

la localización y el número de metástasis, la carga tumoral, la edad al momento del diagnóstico de las metástasis y la captación de radioiodo (140,141)

- La supervivencia es mejor cuando hay respuesta a la cirugía y/o radioiodo (140, 141)
- En ausencia de un beneficio demostrado en la supervivencia, determinadas actuaciones pueden proporcionar un tratamiento paliativo o reducir la potencial morbilidad (142)
- En el caso anterior el uso de algunas terapias empíricas se ve limitado por su potencial toxicidad
- El tratamiento debe ser considerado en el contexto del estado general del paciente y de la presencia de otros sitios de enfermedad (141,143)
- En estos pacientes se requiere una re-evaluación frecuente del estado general y del riesgo-beneficio de un posible tratamiento
- Dado el complejo manejo de estos pacientes es preciso en ocasiones su referencia a hospitales de tercer nivel

4.11.3. Metástasis pulmonares

Las consideraciones a tener en cuenta en el manejo de estos pacientes son el tamaño de las metástasis pulmonares, la sensibilidad al radioiodo o la respuesta al mismo en caso de haberse aplicado, y la estabilidad de las lesiones.

La neumonitis y la fibrosis pulmonar son complicaciones raras del tratamiento con altas dosis de radioiodo, pero en caso de su existencia pueden limitar el uso de dicho tratamiento.

Las micrometástasis pulmonares deben ser tratadas con I^{131} , repitiendo el tratamiento cada 6-12 meses mientras que las lesiones sigan captando radioiodo y respondan clínicamente debido a los altos porcentajes de remisiones completas descritos en estos casos (144).

Las metástasis macroscópicas que presentan captación de radioiodo han de tratarse con el mismo y repetir el tratamiento si se observa beneficio (disminución del tamaño de las lesiones o disminución de los niveles de TG). Pese a ello, la remisión completa es rara y el pronóstico sigue siendo pobre.

En pacientes con metástasis pulmonares que no presentan sensibilidad a radioiodo no hay evidencia para la recomendación de ninguna terapia sistémica específica. Muchos pacientes presentan una evolución lentamente progresiva permitiendo un manejo conservador con seguimiento bajo supresión de TSH. En otros pacientes se pueden considerar tratamientos como la metastasectomía, ablación endobronquial con láser, la radioterapia externa o drenajes pleurales o pericárdicos en presencia de derrames sintomáticos. En caso de enfermedad progresiva o sintomática se puede también considerar la inclusión en ensayos clínicos o el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa.

4.11.4. Metástasis óseas

Los criterios para la decisión terapéutica consisten en la presencia o el riesgo de tener fracturas patológicas, el riesgo de compromiso neurológico en las metástasis vertebrales, el dolor, la sensibilidad al radioiodo y la exposición de la médula ósea a la radiación.

La resección quirúrgica completa de las metástasis óseas aisladas y sintomáticas se ha asociado con una mejoría en la supervivencia y debe considerarse principalmente en pacientes <45 años y con enfermedad lentamente progresiva (145).

El tratamiento con radioiodo en pacientes con metástasis óseas sensibles al mismo también ha demostrado una mejoría en la supervivencia aunque raramente es curativa (146). En casos en los que se considere su administración y la localización de las metástasis corresponda a lugares donde la inflamación aguda pueda ocasionar dolor severo, fracturas o complicaciones neurológicas, se puede aplicar inicialmente radioterapia externa con el uso concomitante de glucocorticoides para disminuir el crecimiento tumoral inducido por la TSH y la inflamación ocasionada por el radioiodo (147).

Las lesiones dolorosas no resecables pueden ser tratadas con otros procedimientos aislados o en combinación, tales como el tratamiento con radioiodo, la radioterapia externa, la embolización intra-arterial, la ablación con radiofrecuencia, la administración de pamidronato o zoledronato, la vertebroplastia o la cifoplastia. Aunque muchas de estas opciones no han sido utilizadas en pacientes con metástasis óseas de CT.

No hay suficiente evidencia para recomendar el tratamiento de las metástasis óseas asintomáticas, que no sean sensibles a radioiodo, que se mantengan estables y que no amenacen estructuras vitales cercanas.

4.11.5. Metástasis cerebrales

Típicamente ocurren en pacientes mayores con enfermedad avanzada y están asociadas con mal pronóstico.

El tratamiento de elección ha sido tradicionalmente la resección quirúrgica y la radioterapia externa (148). Si es posible, se recomienda la resección quirúrgica completa de las metástasis, independientemente de su sensibilidad al radioiodo, dado que se ha asociado con un aumento significativo en la supervivencia. Aquellas lesiones no resecables quirúrgicamente han de ser tratadas con radioterapia externa. En ocasiones se pueden emplear la radiocirugía para limitar el área de exposición cerebral a la radiación. Sin embargo, en presencia de múltiples metástasis puede ser precisa la radiación holocraneal y de la médula espinal.

Si las metástasis son sensibles a radioyodo se puede considerar su utilización, aunque previamente se debería aplicar radioterapia externa con el uso concomitante de glucocorticoides para minimizar el efecto inflamatorio del tratamiento con radioyodo (147).

4.12. RADIOTERAPIA EXTERNA

Una indicación para considerar la radioterapia externa como tratamiento adyuvante en el CDT es en pacientes de alto riesgo con evidencia de enfermedad localmente invasiva en la cirugía y en los que queden restos macroscópicos residuales. Otra indicación como tratamiento adyuvante puede darse en pacientes con lesiones residuales o recidivas en los que la re-cirugía o el tratamiento con radioyodo sean ineficaces (26).

Las indicaciones para administrar inicialmente radioterapia externa son muy raras y principalmente limitadas al tratamiento paliativo de determinados síntomas. Se han descrito varios usos en los que puede proveer una paliación efectiva como en las metástasis óseas, la compresión de la médula espinal, el sangrado, las metástasis cerebrales y las masas cervicales con crecimiento rápido (26).

4.13. QUIMIOTERAPIA

No hay protocolos de quimioterapia adyuvante de rutina en pacientes con CDT. La doxorubicina es un radiosensibilizante en algunos tumores de origen tiroideo y podría ser considerado para pacientes con enfermedad localmente avanzada que se van a someter a radioterapia externa (149).

4.14. NUEVAS TERAPIAS Y ENSAYOS CLÍNICOS

El uso de fármacos dirigidos sobre dianas moleculares fuera de un ensayo clínico tiene que ser considerado en el contexto de un equipo multidisciplinar y ha de valorarse cuidadosamente el riesgo-beneficio del mismo. La principal indicación para su uso es la enfermedad progresiva, sintomática y refractaria a los tratamientos convencionales (26).

Actualmente se han aprobado dos fármacos en el CDT, el sorafenib y el lenvatinib (26). Su administración se ha de realizar en unidades especializadas que tengan experiencia en la monitorización y el manejo de los efectos adversos de estos fármacos.

5. Manejo del cáncer medular de tiroides

5.1. FORMAS DE PRESENTACIÓN

El CMT se puede presentar como un nódulo tiroideo palpable (80%), con síntomas como disfagia o disfonía, o con metástasis a distancia. Los pacientes con enfermedad extensa pueden tener manifestaciones típicas de la secreción de péptidos como diarrea o flushing.

En ocasiones el diagnóstico se puede llevar a cabo tras la PAAF de un nódulo tiroideo o una adenopatía sospechosa en ausencia de síntomas previos. Muy raramente el diagnóstico es incidental tras el hallazgo de un microcarcinoma medular.

5.2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA LA ESTADIFICACIÓN PREOPERATORIA

Es importante recoger de forma meticulosa los antecedentes familiares de primer y segundo grado buscando las características típicas del CMT y otras endocrinopatías asociadas al CMT familiar.

Como se comentó previamente, no hay evidencia suficiente para la recomendación de la medición sérica de calcitonina como screening ante la presencia de un nódulo tiroideo (29).

Cuando hay sospecha de CMT la evaluación inicial incluye la realización de una ecografía cervical y una PAAF de la lesión sospechosa. La medición basal de calcitonina puede confirmar el diagnóstico e indicar la posibilidad de remisión y la extensión de la enfermedad. Los test de estimulación de calcitonina con calcio o pentagastrina raramente se indican para confirmar el diagnóstico de CMT (26).

Una vez realizado el diagnóstico de CMT es necesario descartar la existencia de un feocromocitoma con la determinación de metanefrinas/normetanefrinas en orina de 24h o en sangre, así como la presencia de un HPT con la determinación de calcio sérico. Por otro lado, en todos los casos es necesario realizar el estudio genético de la mutación RET, incluso en ausencia de una historia familiar positiva (14).

En caso de sospechar la presencia de enfermedad localmente avanzada se recomienda la realización de un TC o una RMN cervical. En aquellos pacientes que presenten afectación ganglionar al diagnóstico y niveles de calcitonina >400ng/l está indicado descartar la presencia de metástasis a distancia por medio de un TC torácico, TC o RMN hepática, gammagrafía ósea o RMN ósea. La realización de un FDG-PET/TC no está indicada (150,151).

5.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El objetivo del tratamiento quirúrgico es el control locorregional de la enfermedad y en algunos pacientes la curación clínica y bioquímica (152).

La cirugía apropiada consiste en una tiroidectomía total y una linfadenectomía central de los compartimentos VI y VII (152). En los pacientes con hallazgo incidental de un microcarcinoma medular unifocal <5mm y RET negativo no es necesario completar la tiroidectomía, aunque aproximadamente un 20% pueden tener adenopatías metastásicas (153). Las determinaciones basales de calcitonina en el postoperatorio determinarán la necesidad de completar la cirugía.

Los pacientes con ganglios cN1 en el compartimento lateral deben someterse a una linfadenectomía terapéutica lateral de los niveles IIA, III, IV y VB. La disección rutinaria de

los niveles I, IIB y VA no está recomendada a menos que hayan adenopatías sospechosas en dichos compartimentos (26).

La linfadenectomía profiláctica lateral ipsilateral se recomienda en los casos en que haya metástasis en el compartimento central, dado que la probabilidad de afectación ganglionar en el compartimento lateral en estos casos es del 70% (154). Dada la dificultad en la localización de las metástasis en el compartimento central con las pruebas preoperatorias, se recomienda tomar la decisión de forma individualizada basándose en el tamaño tumoral y en los niveles de calcitonina basal. En función de ello se puede realizar la linfadenectomía lateral profiláctica en el momento de la cirugía, una linfadenectomía central mandando muestras intraoperatorias para anatomía patológica o bien un procedimiento en dos tiempos quirúrgicos (26).

En ausencia de adenopatías cN1 en el compartimento central y en el lateral ipsilateral no se recomienda la linfadenectomía lateral contralateral. Cuando hay sospecha de afectación de los ganglios mediastínicos en ausencia de enfermedad a distancia es necesario realizar una linfadenectomía a dicho nivel (26).

En los pacientes con enfermedad a distancia al diagnóstico, la tiroidectomía total y la linfadenectomía central debe ser considerada para prevenir futuras complicaciones como el compromiso de la vía aéreo-digestiva o de los NLR (26).

Por último, la cirugía profiláctica en ausencia de enfermedad se tiene que recomendar a los parientes que tengan la mutación RET positiva identificada en el screening genético (155).

5.4. ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

Para este tipo de tumores también se utiliza la clasificación TNM reflejada en la **tabla 6**. Como se indicó previamente tiene peor pronóstico que el CDT, aunque en el CMT la edad no es un factor pronóstico independiente. A los 10 años la supervivencia es del 90% cuando la enfermedad esta confinada al tiroides y del 70% si hay afectación ganglionar. En caso de metástasis a distancia la supervivencia es del 20% a 10 años (14).

5.5. TRATAMIENTO HORMONAL

A todos los pacientes sometidos a tiroidectomía total se les debe administrar levotiroxina para mantener la TSH en el rango normal.

5.6. TRATAMIENTO ADYUVANTE

A diferencia de en el CDT, el tratamiento con radioyodo no es una opción de tratamiento adyuvante. El uso de la radioterapia externa de forma rutinaria tampoco ha demostrado una mejoría en la supervivencia (26).

5.7. SEGUIMIENTO

Al igual que en el CDT está indicado el seguimiento de por vida.

La calcitonina sérica no se tiene que medir antes de 15 días desde la intervención quirúrgica y puede tardar en bajar más de dos meses. La respuesta a la cirugía puede ser valorada clínicamente y con los niveles de calcitonina y CEA a los 6 meses de la intervención. Estos marcadores se relacionan con la progresión tumoral y son indicadores pronósticos útiles de recidiva y de supervivencia (156).

La necesidad de investigar a pacientes con persistencia o elevación de los niveles de calcitonina se debe hacer de forma individualizada y buscando en los sitios más comunes de persistencia/recidiva de la enfermedad o de metástasis a distancia (cuello, mediastino, pulmones, hígado y hueso). Por lo tanto, las pruebas de imagen que se deben solicitar de inicio son la ecografía cervical, el TC cervico-torácico y el TC o la RMN hepática. La realización de un SPECT-TC (SPECT: tomografía computarizada de emisión monofotónica) con mIBG (metaiodobencilguanidina), con análogos de la somatostatina o con tecnecio 99 puede ser útil para detectar la presencia de enfermedad oculta cuando otras pruebas de imagen han sido negativas. En este aspecto también puede ser útil el FDG-PET-TC (26).

Los intervalos de seguimiento se deben establecer individualmente en función de la naturaleza de la enfermedad y de los niveles de los marcadores tumorales.

5.8. MANEJO DE LAS RECIDIVAS

Es importante distinguir entre la persistencia o recidiva locorregional, y las metástasis a distancia (micro o macroscópicas), como causa de la elevación de la calcitonina.

Cuando la cirugía inicial ha sido incompleta, se debe considerar la reintervención quirúrgica (linfadenectomía del compartimento central y/o laterales) con intención curativa. Principalmente cuando las concentraciones basales de calcitonina son $<1000\text{ng/l}$, se obtuvieron ≤ 5 ganglios metastásicos en la cirugía inicial y en ausencia de extensión extratiroidea (157).

El tratamiento con radioterapia externa paliativa puede ser necesario en las masas cervicales irresecables. El tratamiento con quimioterapia no se recomienda aunque se puede proponer la entrada en ensayos clínicos (26).

El uso de fármacos dirigidos a dianas moleculares se recomienda en el contexto de ensayos clínicos y está reservado para aquellos casos con enfermedad progresiva, irresecable y sintomática. Los fármacos actualmente aprobados para su uso en el CMT son el vandetanib y cabozantinib (26).

5.9. MANEJO DE LAS METÁSTASIS A DISTANCIA Y TRATAMIENTO PALIATIVO

Las metástasis a distancia sintomáticas pueden responder a cirugía, radioterapia externa, termoblación o quimioembolización. Los pacientes con metástasis óseas se pueden beneficiar del uso de bifosfonatos o denosumab (26).

Como tratamiento paliativo también se puede considerar el uso de loperamida o codeína para los síntomas gastrointestinales, así como los análogos de la somatostatina para disminuir la secreción de péptidos y evitar la diarrea severa.

6. Ecografía tiroidea

6.1. INTRODUCCIÓN

La ecografía se usó por primera vez para estudiar el tiroides a finales de 1960. Desde entonces ha llegado a ser una parte imprescindible en la evaluación del mismo y se ha desarrollado ampliamente en las últimas décadas.

En 1990 comenzó a usarse con éxito en los pacientes politraumatizados la “ecografía fast”, es decir, aquella realizada por el cirujano a pie de cama como método de imagen no invasivo, rápido, portátil y fácilmente reproducible (158). Al mismo tiempo, los cirujanos endocrinos reconocieron la potencial utilidad de la ecografía más allá de la simple diferenciación entre las lesiones sólidas-quísticas del tiroides y su tamaño (159).

Más recientemente, la ecografía ha demostrado utilidad en clasificar preoperatoriamente las lesiones tiroideas basándose en las características benignas o malignas de las mismas (160,161). En función de dicha clasificación y el riesgo relativo de tener una lesión maligna se puede determinar la necesidad de realizar una PAAF guiada con ecografía, realizar una estadificación preoperatoria, un mapeo de posibles adenopatías patológicas e incluso valorar la extensión de la intervención quirúrgica (159, 162-165).

Otro aspecto importante es el desarrollo de la ecografía IOP en la patología tiroidea, principalmente en el diagnóstico de lesiones no palpables. La ecografía IOP ha demostrado ser el método más sensible para la identificación de metástasis hepáticas (166). Tiene también utilidad en el diagnóstico de tumores pancreáticos y microadenomas de la glándula pituitaria, y actualmente se está utilizando en varios procedimientos abdominales realizados por vía laparoscópica (167,168).

Por último, es indiscutible la utilidad de la ecografía en el seguimiento de los pacientes con CT cómo se ha descrito en apartados previos.

6.2. INDICACIONES

Las indicaciones de la ecografía en el manejo del CT son las siguientes (169,170):

- Como complemento a la exploración física inicial de la glándula tiroides
- Identificación de nódulos tiroideos no palpables
- Identificación de nódulos en el lóbulo contralateral
- Diferenciar entre lesiones tiroideas benignas o malignas
- Determinar la extensión extratiroidea a estructuras adyacentes del cuello
- Detección de adenopatías sospechosas
- Estadificación preoperatoria del CT
- Como guía para la PAAF de nódulos tiroideos o adenopatías sospechosas de malignidad
- Localización intraoperatoria de lesiones primarias o recidivas de CT
- Seguimiento postoperatorio de las recidivas del CT

6.3. TÉCNICA

La ecografía es una parte integral en la práctica clínica de los pacientes evaluados y tratados por CT. Se ha demostrado la superioridad de la ecografía con respecto a la exploración física aislada del tiroides y a otras pruebas de imagen como el TC o la RMN cervical, permitiendo una mejor caracterización de los nódulos tiroideos, de la totalidad de la glándula tiroidea y de las adenopatías cervicales (162).

El principal problema de esta técnica es la falta de formación en su uso. En algunos estudios se estima que la curva de aprendizaje en la ecografía tiroidea precisa de la realización de al menos 50 procedimientos para adquirir una cierta competencia (158).

Para la ecografía cervical se recomiendan transductores de alta frecuencia (7,5-15 MHz), con los que se consigue una buena penetración en profundidad (>5cm) y una alta definición de las imágenes con una resolución de 0,5-1mm. La posibilidad de realizar imágenes en doppler color aporta además una información muy útil en determinadas patologías tiroideas (171).

Para la realización correcta de la técnica los pacientes se tienen que colocar en decúbito supino con el cuello ligeramente extendido. La exploración comienza con una visión transversal del cuello desde la región supraclavicular hasta la región submandibular, explorando de forma bilateral la glándula tiroides. En este plano el lado derecho del paciente corresponde al lado izquierdo de la imagen ecográfica. Posteriormente, se visualiza la glándula en el plano longitudinal, donde la dirección cefálica corresponde al lado izquierdo y la caudal al lado derecho de la imagen. Una vez concluida la exploración de la glándula tiroides en su totalidad se valora la presencia de adenopatías patológicas en los compartimentos centrales y laterales del cuello. Es imprescindible examinar todo el territorio ganglionar desde la región submandibular hasta la región supraclavicular.

Algunos operadores incluyen un diagrama esquemático de la región cervical mostrando la localización de cualquier hallazgo patológico, es lo que se conoce como “mapeo cervical”. Este ayuda a los cirujanos a localizar más fácilmente las lesiones y sus relaciones anatómicas, y además sirve de referencia para futuras ecografías.

Un factor importante a tener en cuenta es que el tamaño y la forma de los lóbulos tiroideos varían ampliamente entre individuos normales. En adultos la longitud media es de aproximadamente 40 a 60mm, con un diámetro anteroposterior medio de 13-18mm y un grosor medio del istmo de 4 a 6mm.

6.4. ECOGRAFÍA PREOPERATORIA DE TIROIDES

6.4.1. Características de los nódulos tiroideos

La ecografía tiene una sensibilidad del 63-94%, una especificidad del 61-95% y una precisión global del 78-94% en la diferenciación entre un nódulo tiroideo benigno y maligno (171).

De forma general es importante constatar los siguientes factores: número de nódulos, características (quístico, sólido), tamaño (en las tres dimensiones), localización (unilobar, bilobar), bordes (regulares, irregulares), calcificaciones (groseras, microcalcificaciones) y la ecogenicidad con respecto al parénquima tiroideo adyacente (hipoecoicas, isoecoicas, hipercoicas). El doppler color es útil para determinar la presencia de vascularización periférica o central en la lesión.

Las características ecográficas que pueden diferenciar entre un nódulo benigno y maligno se exponen en la **tabla 12** (26).

US features indicative of benign nodule	
<ul style="list-style-type: none"> • Spongiform or honeycomb appearance (micro-cystic spaces with thin walls, comprising >50% of the nodule) • Purely cystic nodule and nodules with a cystic component containing colloid (hyper-echoic foci with a 'ring-down' sign) • Egg shell type calcification around the periphery of a nodule • Iso-echoic or (mildly) hyper-echoic in relation to the surrounding normal thyroid tissue and typically with a surrounding hypo-echoic halo • Peripheral vascularity on colour flow or power Doppler 	
US features indicative of malignant nodule	
<p>Papillary and medullary cancers:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A solid hypo-echoic (i.e. hypo-echoic relative to the normal thyroid tissue) nodule, which may contain hyper-echoic foci (i.e. microcalcification) • An irregular margin, intra nodular vascularity and absence of an associated halo • A 'taller than wide' shape referring to Anterior/Posterior (AP > Transverse (TR) diameter when imaged in the axial plane. AP diameter >TR diameter increasing the likelihood of malignancy) • An irregular or spiculated margin and a 'taller than wide' shape have both been shown to have good Positive Predictive Value for malignant • Nodules • Egg shell type calcification around the periphery of a nodule with a broken calcified rim where there is extension beyond the calcified rim of a hypo-echoic mass <p>Follicular lesions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typically hyper-echoic and homogenous in echo texture with a well-defined halo • Hypo-echogenicity and loss of the associated halo-associated with carcinoma 	

Tabla 12. Características ecográficas de los nódulos tiroideos. Guías de la British Thyroid Association de 2014 (26).

Los nódulos tiroideos con componente quístico predominante son generalmente benignos, así pues, aquellos con aspecto esponjiforme formados en más del 50% por múltiples microquistes son también benignos con mayor probabilidad. La presencia de un halo periférico puede estar presente en el 60-80% de los nódulos benignos y en un 15% de los CT.

Las calcificaciones se dan en el 10-15% de todos los nódulos tiroideos. La calcificación en cáscara de huevo se ha considerado tradicionalmente una característica benigna. Por el contrario, la presencia de microcalcificaciones como signo aislado tiene una especificidad del 93% y un valor predictivo positivo del 70% para malignidad, aunque su sensibilidad es baja (36%) (171).

En el doppler color se puede observar en los carcinomas bien diferenciados un aumento en la vascularización con la presencia de vasos tortuosos y shunts arteriovenosos. En general el 70-90% de las lesiones malignas se caracterizan por presentar vascularización central.

La ecografía preoperatoria tiene también utilidad en la detección de lesiones multifocales en el CPT, y puede indicar la presencia de extensión extratiroidea en

el MCPT cuando haya más de un 25% de contacto con la cápsula tiroidea. En ambos casos la ecografía puede ayudar a valorar la extensión de la cirugía (172,173).

Entre los tipos de CDT se pueden observar características ecográficas distintas. El CPT es predominantemente sólido e hipoeoico, a menudo con bordes irregulares, con un aumento en su vascularización central, y cuando aparecen microcalcificaciones son bastante específicas de este tumor. Por el contrario, el CFT suele ser iso-hiperecoico con un halo grueso e irregular y no tiene microcalcificaciones (29). Según Shin et al (174), la ecografía permite además distinguir el CFT ampliamente invasivo y con peor pronóstico, del mínimamente invasivo. La presencia en el CFT ampliamente invasivo de una imagen de múltiples nódulos sólidos formando un conglomerado lo distingue del mínimamente invasivo con una sensibilidad del 77% y una especificidad del 75%.

Recientemente, la compresibilidad o la elasticidad en la ecografía han demostrado distinguir entre nódulos benignos y malignos. Los nódulos más rígidos o menos compresibles se han relacionado con malignidad, sin embargo, esta técnica requiere ser validada con estudios prospectivos (175).

Aunque no hay ninguna característica ecográfica que de forma aislada tenga una gran sensibilidad y valor predictivo positivo para el CT, hay evidencia de que un determinado número de ellas, cuando ocurren conjuntamente, están asociadas a un mayor riesgo de malignidad (176,177). Así pues, la combinación de hipoeogenicidad, bordes irregulares y microcalcificaciones en el mismo nódulo tiene una fuerte correlación con el CDT y aumenta el riesgo de malignidad en 30 veces (177). Incluso en pacientes con PAAF indeterminada, cuando dos o más características ecográficas están presentes la probabilidad de malignidad aumenta a más del 55% (176).

Los criterios ecográficos para definir la malignidad de un nódulo aparecen reflejados en la **tabla 13**. Los criterios de Kim publicados en 2010 son los que tienen mayor sensibilidad, mientras que los criterios de la American Association of Clinical Endocrinologists guidelines (2006) tienen mayor especificidad. Los criterios de la American Society of Radiologists in Ultrasound criteria (2005), basados principalmente en el tamaño, son menos útiles en la predicción de malignidad (26).

6.4.2. PAAF guiada por ecografía

La PAAF ha llegado a ser el procedimiento de elección en el diagnóstico de los nódulos tiroideos sospechosos de malignidad.

Tradicionalmente se realizaba la PAAF no guiada en los nódulos palpables, sin embargo, la punción guiada con ecografía principalmente del componente sólido de las lesiones ha disminuido el porcentaje de muestras inadecuadas manteniendo o incrementando la sensibilidad y la especificidad (178). En centros

con gran experiencia la sensibilidad es aproximadamente del 85% y la especificidad del 99% (171). Además, ha disminuido el porcentaje de falsos negativos como consecuencia de desplazamientos de la aguja al realizar la punción y el porcentaje de resultados no diagnósticos. Al mismo tiempo, evita la punción iatrogénica de estructuras vasculares adyacentes.

Kim Criteria: marked hypo-echogenicity, irregular or micro-lobulated margins, micro-calcification or 'taller-than-wide (AP > TR) (high sensitivity)
American Association Clinical Endocrinologists Criteria: hypo-echoic nodule with one added feature such as irregular margins, length greater > width (AP>TR), micro-calcifications (high specificity)
(American) Society of Radiologists in Ultrasound: 1 cm in diameter or larger with micro-calcifications, 1-5 cm in diameter or larger: solid or has coarse calcifications, 2 cm in diameter or larger: mixed solid and cystic components/nodule undergone substantial growth or associated with abnormal cervical lymph nodes (least accurate)

Tabla 13. Criterios ecográficos para definir la malignidad de un nódulo tiroideo. Guías de la British Thyroid Association de 2014 (26).

Otra ventaja es que la ecografía puede usarse como guía para la PAAF de adenopatías sospechosas con una alta precisión, incluso para aquellas tan pequeñas como 0,5cm. Como se ha comentado previamente, la medición de los niveles de TG en el material aspirado de la punción puede aumentar la precisión en el diagnóstico y es válido independientemente de los niveles de Ac anti-TG circulantes.

6.4.3. Identificación de adenopatías cervicales

La ecografía preoperatoria puede identificar adenopatías cervicales sospechosas no palpables en el 20-31% de los casos de CT, alterando la extensión de la intervención quirúrgica programada en más del 40% de los pacientes (163-165).

Las características ecográficas de malignidad de una adenopatía corresponden a la pérdida de hilio graso, apariencia redondeada más que ovalada, aumento de tamaño, bordes irregulares, hipoeogenicidad, cambios quísticos, calcificaciones y vascularización periférica (169,170).

Las calcificaciones pueden verse en las metástasis ganglionares del CPT y del CMT, mientras que los cambios quísticos son más característicos de las metástasis del CPT.

Ninguna característica por sí misma es lo bastante sensible para la detección de adenopatías metastásicas. Algunos estudios recientes consideran la vascularización periférica como el único criterio con sensibilidad suficiente (86%), mientras que el resto de características tienen sensibilidades <60% y no son adecuados como criterio aislado de malignidad (169, 170).

La ecografía permite la realización de un mapeo preoperatorio localizando anatómicamente las adenopatías sospechosas identificadas, lo que es útil para planear el tipo de linfadenectomía que se va a realizar. También tiene utilidad en

la estadificación preoperatoria del CPT según la clasificación TNM, con una precisión diagnóstica en el T y en el N del 67 y 71.3% respectivamente (172).

Por otro lado, la ecografía preoperatoria es más sensible en la detección de adenopatías sospechosas en el compartimento lateral que en el central (179). Según Ito et al (180,181) la supervivencia libre de enfermedad a 10 años en pacientes con identificación en la ecografía preoperatoria de adenopatías sospechosas en el compartimento lateral fue menor que en los pacientes en los que no se detectaron (90% vs 97% respectivamente). Sin embargo, estas diferencias no se encontraron con respecto al compartimento central. Estos autores también documentan un riesgo de recidiva del 25% en los pacientes con adenopatías sospechosas en la ecografía preoperatoria en comparación con el 11,5% de todos los pacientes con pN1 y el 3% de pacientes con pN0.

6.5. ECOGRAFÍA INTRAOPERATORIA DE TIROIDES

El uso rutinario de la TG y de la ecografía en el seguimiento de los pacientes con CT ha incrementado la detección de recidivas locorregionales. El mapeo realizado preoperatoriamente con la ecografía es esencial para localizar el sitio exacto de la recidiva, sin embargo, tras la disección quirúrgica de los tejidos la orientación vista preoperatoriamente se pierde. Lo mismo ocurre con el marcaje de la piel guiado por ecografía preoperatoria, que no tiene utilidad en localizar el punto exacto de la recidiva una vez que se lleva a cabo la disección de los tejidos.

Por otra parte, la cirugía previa ocasiona la formación de fibrosis en el campo quirúrgico y distorsiona la anatomía normal, lo que hace muy difícil la identificación segura de los NLR y de las paratiroides. Además, teniendo en cuenta el pequeño tamaño de la mayoría de recidivas puede ser complicado distinguirlas del tejido fibroso y en ocasiones hacer que la cirugía sea infructuosa (182).

Por todos estos motivos, se comenzó a utilizar la ecografía IOP en las recidivas del CT. Así, Desai et al en 2001 fueron los primeros en publicar el uso de la ecografía IOP en la localización de una recidiva cervical de un CT que no fue hallada durante la disección quirúrgica (183).

Posteriormente en 2002 Karwowski et al publicaron el uso de la ecografía IOP para la localización de recidivas cervicales en 13 pacientes, hallando utilidad en el 54% de los casos (184). Ellos describen una mayor eficacia en la detección de recidivas no palpables en casos con radioterapia externa previa y en la identificación de tumores ≤ 20 mm con adhesión o invasión de la vía aérea. Así mismo destacan su utilidad en confirmar la ausencia de otras lesiones residuales tras la extirpación de las lesiones palpables y la importancia de correlacionar las imágenes de la ecografía preoperatoria con las realizadas intraoperatoriamente.

Desde entonces su uso se ha popularizado entre distintos autores. Lucchini et al utilizan la ecografía IOP en 31 pacientes con recidiva de CDT y concluyen que es una técnica útil para

su localización (principalmente con lesiones menores de 10mm) y para permitir también una escisión más radical de las mismas (185,186).

Son varios los autores que afirman que la ecografía IOP puede disminuir el tiempo quirúrgico al permitir una localización más rápida de la recidiva y una cirugía más selectiva. En la publicación realizada por Sopinski et al (187) en la que se estudian pacientes con recidiva de CT, se observa en los pacientes con ecografía IOP un menor tiempo empleado hasta la localización de las recidivas (10 vs 16,78 minutos) y un menor tiempo quirúrgico total (75 vs 85,71 minutos), sin ser el último resultado estadísticamente significativo. Sin embargo, no encuentran diferencias significativas en cuanto a la estancia hospitalaria, la pérdida de sangre o las complicaciones intraoperatorias. Los autores concluyen que con la ecografía IOP resulta más fácil encontrar la lesión y realizar la exéresis completa de la misma.

Otro aspecto importante que se ha postulado en relación al uso de la ecografía IOP es que permite localizar las recidivas más fácilmente disminuyendo el riesgo de lesionar el NLR o las glándulas paratiroides. Hasta ahora son varios los artículos en los que no se describen complicaciones postoperatorias con el uso de la misma (182-184, 187,188). Por el contrario, en la publicación realizada por Harari et al de 44 pacientes con recidiva de CT localizados con ecografía IOP, describen un 3,7% de parálisis permanente del NLR, un 5,6% de hipoparatiroidismo temporal y un 1,9% de hipoparatiroidismo permanente (189).

Asociado al uso de la ecografía IOP se han desarrollado distintas técnicas para asistir al cirujano intraoperatoriamente en la localización de la recidiva cervical. Una de ellas es la colocación guiada por ecografía de un arpón. Se han descrito problemas en mantener el arpón en su posición tras la disección de la celda tiroidea, principalmente en las lesiones más superficiales (190). Así mismo, se han encontrado limitaciones en el compartimento lateral por la proximidad de los vasos y el riesgo de sangrado o hematoma (191).

Otra técnica consiste en la inyección de carbón intralesional. Este procedimiento parece seguro y efectivo, aunque se tiene que realizar aproximadamente 2 semanas antes de la cirugía, lo cual supone un mayor coste económico y un mayor consumo de tiempo (192).

La cirugía radio guiada se ha aplicado con diferentes resultados y con ciertas limitaciones dado que no todos los ganglios linfáticos presentan captación de los distintos tipos de radiotrazadores. Sólo un 25% de metástasis ganglionares presentan captación de yodo radiactivo (193). Los radiotrazadores empleados han sido I^{131} , I^{123} , tecnecio 99m sestamibi y FDG-PET (194). Un artículo reciente ha publicado la inyección directa guiada con ecografía del radiotrazador en la lesión y su localización con gamma cámara, aunque la experiencia con esta técnica es aún limitada (195).

Otro método popularizado actualmente en la detección de las recidivas es la inyección de colorante azul guiado por ecografía IOP antes de realizar la incisión quirúrgica. Según los estudios publicados este método es seguro y eficaz en la detección y extirpación de las recidivas cervicales del CT (91%-100% de éxito) (182,189,196). El azul de metileno es el colorante más útil dado que tarda más en aclararse (2h) y no pierde eficacia si se diluye en proporción 1:10 lo que minimiza la posible toxicidad local. Este procedimiento conlleva un

aumento en el tiempo previo a la incisión de 5-20 minutos, y aunque consigue reducir el tiempo de la intervención quirúrgica en sí mismo, finalmente no supone un ahorro tan significativo. La cirugía se dirige de forma selectiva al área teñida evitando la disección innecesaria que puede poner en peligro la vascularización, el NLR y las glándulas paratiroides. Además permite sacrificar menor tejido normal durante la exéresis y puede utilizarse hasta en recidivas tan pequeñas como 6mm. Esta técnica también permite evitar la necesidad constante de repetir la ecografía IOP para asegurar la resección completa de las lesiones, teniendo en cuenta que el empleo de la ecografía tras la disección de los tejidos es más difícil y menos preciso.

Ahn et al han publicado recientemente un estudio prospectivo de 16 pacientes con recidivas de CPT <1,5cm no palpables a los que se inyecta índigo carmín guiado con ecografía IOP. Describen la utilidad de esta técnica en el 93,8% de los pacientes permitiendo la exéresis completa de la lesión sin complicaciones derivadas del procedimiento ni tampoco comorbilidades postoperatorias (188).

Por último, algunos autores afirman que la ecografía IOP puede influir en la extensión de la intervención quirúrgica no sólo identificando y confirmando la extirpación de las recidivas, sino también de adenopatías metastásicas no palpables en la cirugía primaria hasta en un 31% de pacientes (164,169,184). En esta línea Agcaoglu et al han usado la ecografía IOP para confirmar la ausencia de enfermedad residual tras la realización de una linfadenectomía radical modificada en el CT. En sus resultados, la ecografía IOP identificó un 16% de ganglios linfáticos pasados por alto durante la cirugía, la mayoría de ellos situados en localización baja en el nivel IV, localización alta en el nivel II y localización posterior en el nivel V (197). En otra serie reciente de 2015 publicada por Ertas et al, se estudian de forma retrospectiva 101 pacientes con CT a los que se realiza tiroidectomía total y linfadenectomía cervical. Se dividen en un grupo de 53 pacientes a los que se realiza ecografía IOP y otro grupo de 48 pacientes a los que no se realiza. Se observa con un seguimiento medio de 23 meses una tasa de recidivas inferior y estadísticamente significativa en el grupo con ecografía IOP (1,9% vs 12,5%) (198).

6.6. ECOGRAFÍA EN EL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO

Es la prueba de imagen más usada en el seguimiento postoperatorio de pacientes con CT. Puede detectar las recidivas en el lecho tiroideo, en el lóbulo contralateral (en el caso de haberse realizado hemitiroidectomía) o en los ganglios cervicales. Puede realizarse sin necesidad de suspender el tratamiento con hormona tiroidea y sin la administración previa de rhTSH.

Las indicaciones de la ecografía en el seguimiento postoperatorio aparecen reflejadas en el apartado de seguimiento.

Se han descrito casos en que la ecografía es capaz de detectar una recidiva cervical en aquellos pacientes con elevación de los niveles de TG en los que no se demuestra captación con radioiodo o en el PET. La localización de la recidiva y la realización de un mapeo cervical ayudan al cirujano a dirigir de forma selectiva la disección durante la reintervención quirúrgica (165,199).

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis

La ecografía IOP es una técnica ampliamente utilizada en el campo de la Cirugía General que ha demostrado una gran sensibilidad en la detección de metástasis hepáticas, así como en la localización de lesiones pancreáticas y en su uso laparoscópico. Actualmente se están extendiendo cada día más sus indicaciones para ayudar al cirujano a localizar lesiones no palpables, principalmente en campos operatorios difíciles.

En la patología tiroidea la ecografía cervical se ha convertido en un elemento imprescindible para el diagnóstico inicial, la estadificación preoperatoria y el seguimiento postoperatorio para la detección precoz de recidivas. Aunque son pocas las publicaciones realizadas al respecto, se ha observado que el uso de la ecografía IOP es una herramienta útil para el cirujano en la detección de las recidivas cervicales, donde la cirugía es especialmente complicada debido a la presencia de fibrosis en los tejidos, a la distorsión de la anatomía normal y a que la mayoría de las lesiones son pequeñas y no palpables. Además, también se ha observado su utilidad en la cirugía primaria para la localización de adenopatías sospechosas no palpables en niveles con difícil acceso quirúrgico y en confirmar la ausencia de lesiones residuales que han podido pasar inadvertidas durante la cirugía.

Nuestra hipótesis principal de trabajo consiste en que la ecografía IOP ayuda al cirujano a localizar las recidivas o las adenopatías sospechosas no palpables del CT, facilitando la extirpación completa de las lesiones y mejorando los hallazgos descritos en la ecografía preoperatoria.

La hipótesis secundaria consiste en demostrar que la ecografía IOP mejora los parámetros de eficiencia hospitalaria (estancia media, tiempo quirúrgico) y el pronóstico de los pacientes.

2. Objetivos

De las hipótesis planteadas derivan los siguientes objetivos que nos hemos propuesto alcanzar con el trabajo diseñado:

1. Establecer los casos en los que más se ha utilizado la ecografía IOP
2. Valorar la utilidad de la ecografía IOP en la localización de lesiones no palpables o de pequeño tamaño
3. Determinar la utilidad de la ecografía IOP en la localización de las recidivas de CT y en la exéresis completa de las lesiones
4. Probar la utilidad de la ecografía IOP en la disminución de la morbilidad quirúrgica
5. Comprobar la influencia de la ecografía IOP en la disminución del tiempo quirúrgico y de la estancia media hospitalaria
6. Demostrar la superioridad de la ecografía IOP con respecto a la ecografía preoperatoria

7. Valorar la correlación de los hallazgos sospechosos de malignidad en la ecografía IOP y la presencia de malignidad en la histología
8. Determinar la supervivencia libre de enfermedad y la recidiva locorregional en los casos con ecografía IOP

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio

Este estudio por la temporalidad es un estudio retrospectivo, según el tipo de resultado es un estudio observacional y en función de la unidad de estudio corresponde a una serie de casos.

2. Tipo de muestra

La muestra incluye todos los pacientes intervenidos por sospecha de CT en el Hospital Universitario de Getafe desde Enero de 2008 hasta Mayo de 2014. El total de casos recogidos ha sido de 91 pacientes, siendo la última fecha de seguimiento Diciembre de 2014.

De los 91 pacientes del estudio se divide la muestra en 30 pacientes a los que se realizó ecografía IOP de tiroides y 61 en los que no se empleó, siendo la ecografía IOP la variable a estudio.

Esos 30 pacientes corresponden a todos los casos de ecografía IOP tiroidea que de forma consecutiva se realizaron en nuestro centro en el período comprendido entre Enero de 2008 hasta la última recogida de datos en Mayo de 2014.

El resto de pacientes son los casos a los que no se realizó la ecografía IOP y que corresponden a todos los CT intervenidos en el período de Marzo de 2010 hasta Noviembre de 2013. No se empleó ningún criterio de inclusión o exclusión en la elección de los mismos.

Se recogen los datos sociodemográficos, los antecedentes personales y familiares, así como los datos relativos al diagnóstico, cirugía, complicaciones, recidiva, seguimiento y tratamiento adyuvante de las historias clínicas de los pacientes. También se recogen datos específicos con respecto a las características de las lesiones halladas en la ecografía preoperatoria e intraoperatoria, y de los factores de riesgo observados en la anatomía patológica.

Todos los datos fueron recogidos de acuerdo con los requisitos del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Getafe.

3. Intervención quirúrgica

El tipo de procedimiento quirúrgico se realizó según *lex artis* y en función de cada caso concreto. Las cirugías se llevaron a cabo según los procedimientos habituales y siempre por el mismo equipo quirúrgico perteneciente a la Unidad de Cirugía Endocrina del Hospital Universitario de Getafe (Dr. Delgado Millán).

4. Otros tratamientos y seguimiento

Después de la intervención quirúrgica y de acuerdo con las guías de la American Thyroid Association (ATA) (29) de 2009 para el manejo del CDT, se administró tratamiento ablativo con I^{131} a dosis bajas (30mCi/1.1GBq) en los casos indicados. El tratamiento posterior con I^{131} a dosis terapéuticas entre 100-150mCi (3.7-4.05GBq) se administró cuando fue preciso en función de las indicaciones mencionadas en dichas guías.

El seguimiento de nuestros pacientes se llevó a cabo por medio de la exploración física, la realización de ecografía cervical, la detección de los niveles basales o estimulados de TG (tras suspender el tratamiento con levotiroxina o tras estimulación con rhTSH), junto con la determinación de los Ac anti-TG en caso de ser detectables. El RCT diagnóstico se realizó en los casos indicados en función de los resultados obtenidos en las pruebas descritas previamente.

La medición de la TG se realizó por medio del ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida (Immulite 2000). La determinación de los Ac anti-TG se realizó por la técnica del inmunoensayo competitivo que utiliza la tecnología de quimioluminiscencia directa (ADVIA Centaur).

Se consideró que los pacientes estaban libres de enfermedad cuando los niveles de TG eran indetectables (basal $<0,2\text{ng/ml}$ y tras estimulación $<2\text{ng/ml}$), los Ac anti-TG también eran indetectables y la ecografía era negativa. Los pacientes que no se sometieron a tratamiento ablativo con I^{131} se consideraron libres de enfermedad cuando la ecografía cervical era negativa, los niveles basales/estimulados de TG o los Ac anti-TG eran indetectables y/o permanecieron estables durante el seguimiento.

Los pacientes libres de enfermedad siguieron revisiones en consultas cada 3 meses el primer año, luego cada 6 meses durante el segundo y tercer año, y posteriormente de forma anual hasta el final del estudio. Aquellos pacientes que no estaban libres de enfermedad fueron sometidos a observación, tratamiento con I^{131} , intervención quirúrgica u otros tratamientos en función de cada caso.

5. Valoración de las complicaciones de la cirugía

Se ha establecido un período de 6 meses tras la cirugía inicial para distinguir entre parálisis del NLR e hipoparatiroidismo temporal o permanente, siendo las complicaciones permanentes las que persisten más allá de 6 meses.

La valoración de las complicaciones postquirúrgicas en el caso de la parálisis del NLR se realizó en los casos con sospecha de la misma con laringoscopia directa y derivación para estudio por parte del Servicio de Otorrinolaringología.

La valoración del hipoparatiroidismo postquirúrgico se realizó con la determinación de calcio sérico total y calcio iónico en el primer y segundo día tras la cirugía. El seguimiento fue realizado por parte del Servicio de Endocrinología con las determinaciones de calcio sérico y de PTH. El método que se empleó en nuestro estudio para la determinación de calcio sérico fue la espectrofotometría con el colorante OCPC (Dimension Vista®). La determinación de PTH se realizó con el inmunoensayo tipo sándwich que usa tecnología quimioluminométrica directa (ADVIA Centaur).

6. Ecografía intraoperatoria tiroidea

Todas las ecografías IOP las realizó el mismo radiólogo especialista perteneciente al Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario de Getafe (Dr. Ballesta).

Se utilizó un modelo de ecógrafo HI VISION Avius® de alta resolución con posibilidad para realizar ecografía doppler y elastografía de tejidos en tiempo real (**Foto 1**). El transductor empleado habitualmente era una sonda lineal de 5 a 13MHz, aunque en ocasiones fue necesario emplear la sonda endocavitaria una vez realizada la disección de los tejidos.



Foto 1. Ecógrafo HI VISION Avius® de alta resolución para la realización de las ecografías IOP.

La ecografía IOP se llevó a cabo con el paciente intubado en quirófano y en posición de decúbito supino con hiperextensión cervical forzada mediante la colocación de un rodillo bajo los hombros del paciente. Antes de preparar el campo quirúrgico y de realizar la incisión, el ecografista procedía a la realización de una primera ecografía IOP (**Foto 2**).

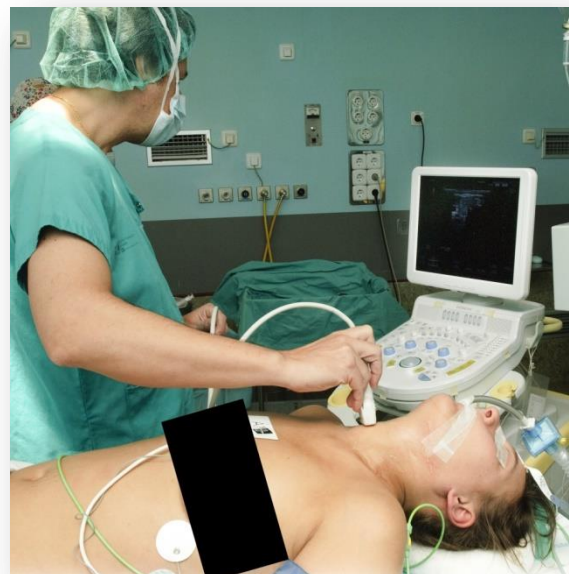


Foto 2. Realización de la ecografía IOP por parte del radiólogo especialista con el paciente intubado y antes de practicar la incisión quirúrgica.

La técnica empleada en el uso de la ecografía IOP consistía en la exploración sistemática de toda la glándula tiroides comenzando por el lóbulo tiroideo derecho, siguiendo posteriormente por el istmo y el lóbulo tiroideo izquierdo. Se realizaba un barrido completo en el plano axial de craneal a caudal, y en el plano sagital de lateral a medial, indicando la localización de la lesión sospechosa, sus características y su relación con respecto a las estructuras anatómicas.

A continuación, se exploraban los compartimentos ganglionares cervicales (centrales y laterales) de forma sistemática, comenzando en el plano transversal desde craneal (espacio submandibular/submentoniano) a caudal (espacio supraclavicular/supraesternal), y en el plano longitudinal de lateral a medial. Se identificaban así adenopatías sospechosas conocidas previamente o halladas de novo durante la exploración, indicando su localización exacta en función de los compartimentos cervicales, sus características, número y relaciones anatómicas.

En el quirófano se disponía también de las imágenes de la ecografía preoperatoria que permitía comparar los hallazgos de dicha prueba con los encontrados en la ecografía IOP.

En ocasiones, una vez encontrada la lesión se utilizaban distintos métodos de marcaje guiados con ecografía IOP para facilitar su localización durante la cirugía. Entre los métodos empleados se encontraban la realización de una marca en la piel con rotulador, la colocación de una aguja transdérmica en la lesión o la inyección de azul de metileno intralesional. Cuando se realizó la inyección de azul de metileno se utilizó una media de 0,2-0,3ml de azul de metileno diluido al 50% e inyectado por medio de una aguja transdérmica **(Foto 3)**.

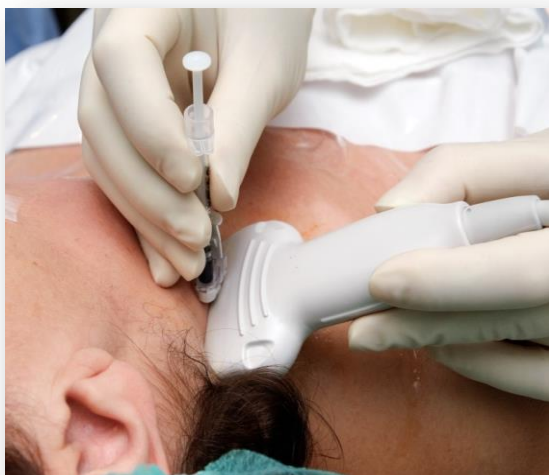


Foto 3. Inyección de azul de metileno guiado con ecografía IOP en la adenopatía y/o lesión sospechosa previa a la incisión quirúrgica.

Posteriormente se procedía a la intervención quirúrgica, pudiendo precisar durante la misma la repetición de la ecografía en caso de dudas en la localización de la lesión.

Por último, una vez finalizada la intervención, se repetía en todos los casos la ecografía IOP para comprobar la ausencia de lesiones residuales que hubiesen podido pasarse por alto durante la cirugía **(Foto 4)**.

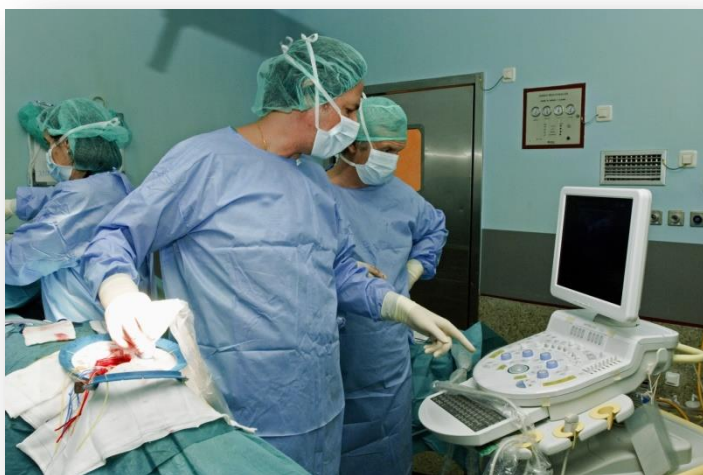


Foto 4. Realización de la ecografía IOP durante la cirugía o una vez finalizada la misma.

7. Análisis estadístico

7.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Las variables cuantitativas se describen mediante la media, mediana, desviación estándar, valor mínimo y máximo e intervalo intercuartílico. Si la variable cuantitativa tiene una distribución normal, se utilizan la media y la desviación estándar para describirla. Cuando la variable no tiene una distribución normal, se emplea la mediana y el intervalo intercuartílico (percentil 25 y percentil 75).

Las variables cualitativas se describen mediante una tabla de frecuencias tanto absolutas como relativas.

Gráficamente, las variables cuantitativas se representan mediante diagramas de cajas (box-plot) y las variables cualitativas utilizando diagramas de sectores o de barras.

7.2. CONTRASTE DE HIPÓTESIS

Para buscar relaciones entre los diferentes grupos se realiza un análisis bivalente. Para este fin, el contraste de la distribución entre las variables dicotómicas y categóricas se realiza mediante tablas de contingencia con el estadístico Chi-cuadrado.

La comparación de las medias entre variables cualitativas que cumplen criterios de normalidad se realiza mediante el Test T-Student si el grupo de comparación tiene dos categorías (como sucede en todos los casos). Si no se puede trabajar bajo el supuesto de normalidad de la variable de interés, se utiliza el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Se contrasta previamente la normalidad de las variables con el test no paramétrico de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliford, debido a que se desconocen los parámetros poblacionales de la distribución normal y se debe utilizar una estimación de dichos parámetros calculados en la muestra.

7.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Tras realizar el análisis bivalente, se desarrollan modelos multivariantes para explicar las diferencias entre ambos grupos de pacientes (con y sin ecografía IOP) en función de un conjunto de factores que pueden estar relacionados con la realización o no de dicho procedimiento.

Para los modelos de regresión, se utiliza la regresión logística mediante el método de Forward Conditional introduciendo como variable dependiente la realización o no de ecografía IOP, y como variables independientes aquellas que han resultado significativas en el análisis bivalente o que pudieran tener una interpretación clínica plausible. Se presentan los resultados en forma de OR (odds ratio) con un intervalo de confianza al 95%. La validez del modelo de regresión se analiza mediante el contraste de Hosmer-Lemeshow y el c-statistic obtenido del área bajo la curva ROC (receiver-operatorcharacteristics).

Por último, se analiza la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes que forman parte del estudio. Para ello, se obtienen las curvas de supervivencia libre de enfermedad mediante la función de Kaplan-Meier, comparando las curvas en los diferentes grupos por medio del test de log-rank.

IV. RESULTADOS

1. Análisis descriptivo de la muestra y estratificado según si se ha realizado o no ecografía intraoperatoria

En este estudio se analizaron un total de 91 pacientes de los cuales en 30 (33%) se realizó la ecografía IOP.

El número de mujeres fue de 75 (82%) y el de varones de 16 (18%), siendo la edad media de las mujeres de 47 años (37-58) y de los varones de 46 años (36-66).

El 81,32% de los pacientes correspondían a la raza caucásica frente al 18,68% de pacientes de raza no caucásica. Entre estos últimos destacó un 15,38% (n=14) de pacientes provenientes de América del Sur.

Un 96% no tenía antecedentes familiares de interés, mientras que el 4% restante tenían antecedentes de CDT (n=2) y de CMT (n=2). Tan sólo un paciente tenía el antecedente de radioterapia cervical previa por un carcinoma de cavum.

1.1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

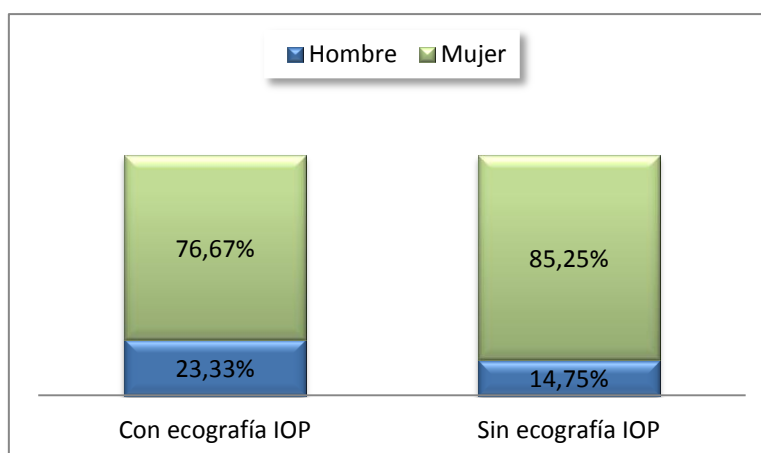
La edad media de los pacientes fue de 47,6 años (DT: 14,2) (**tabla 14**). Estos valores fueron similares en ambos grupos y no mostraron resultados estadísticamente significativos (p-valor = 0,372). Al igual que con la edad, tampoco se observaron diferencias con respecto al sexo (**figura 7**).

Tabla 14. Edad vs. Ecografía IOP

Edad		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Ecografía IOP	Si	30	45,2	13,68	16	65	36	48	61
	No	61	48,82	14,41	20	75	36	48	61
	TOTAL	91	47,62	14,2	16	75	36	47	59

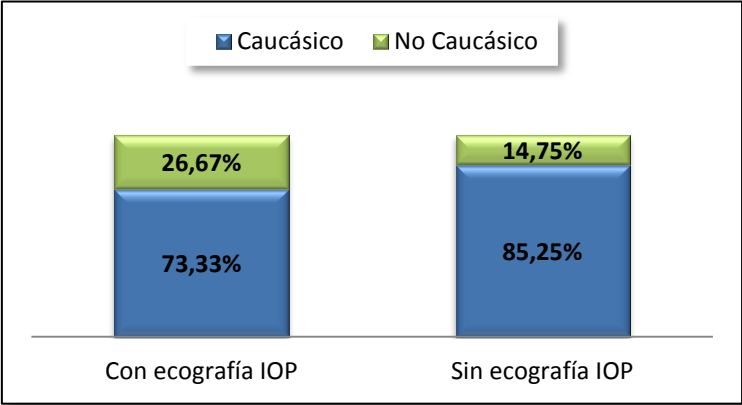
P(U-Mann Whitney) = 0,372

Figura 7. Sexo vs. Ecografía IOP



Atendiendo a la variable de la raza (**figura 8**), se observó que entre los pacientes no caucásicos se realizó con mayor frecuencia la ecografía IOP, aunque los resultados obtenidos no fueron estadísticamente significativos (26,67 vs 14,75%, $p=0,17$).

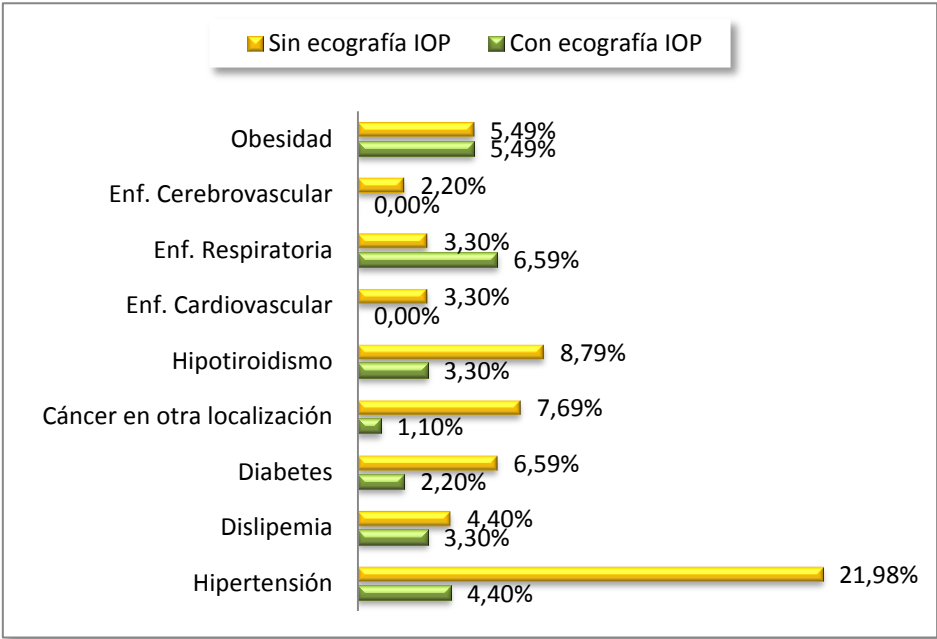
Figura 8. Raza vs. Ecografía IOP



1.2. COMORBILIDAD Y RIESGO ANESTÉSICO

La comorbilidad más prevalente en nuestro grupo fue la hipertensión arterial en el 26,37% de los pacientes, seguida del hipotiroidismo en el 12,09% y de la obesidad en el 10,99%. Se observó menor prevalencia de hipertensión arterial en aquellos casos en los que se realizó la ecografía IOP (4,4% vs 21,98%, $p=0,048$), aunque por otro lado, este grupo presentó una mayor tasa de enfermedades respiratorias (6,59% vs 3,3%, $p=0,023$) (**figura 9**). El resto de resultados no fueron estadísticamente significativos.

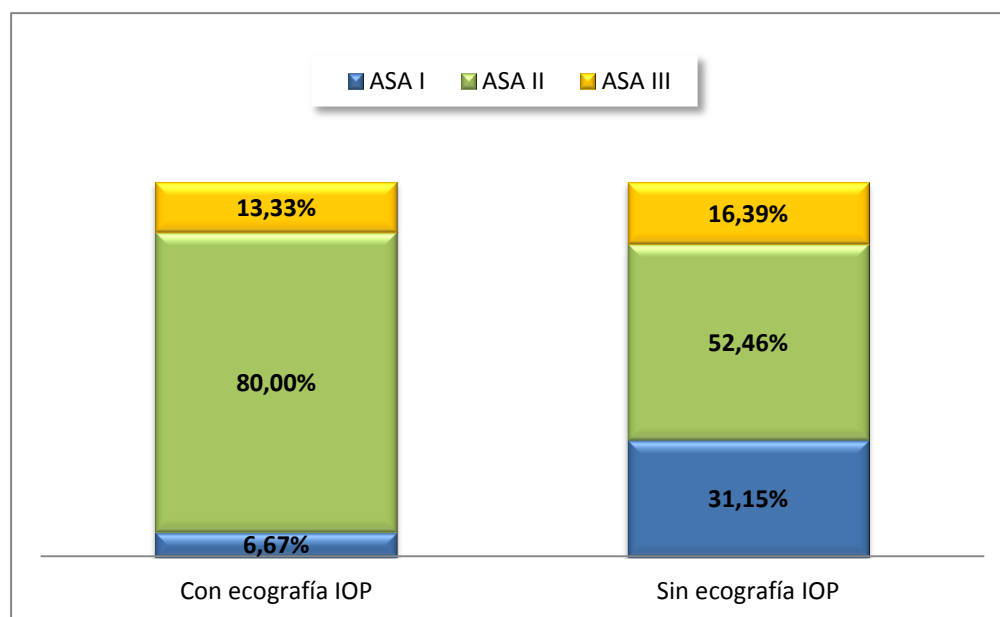
Figura 9. Comorbilidad vs. Ecografía IOP



La valoración del riesgo preoperatorio se midió con la escala ASA (American Society of Anesthesiologists) que comprende los niveles I-V. Cuanto mayor es el nivel asignado al paciente, peor es su situación clínica y mayor el riesgo preoperatorio.

El 61,54% de nuestros pacientes correspondían a un nivel ASA II. Las mayores diferencias significativas se observaron en los casos con ecografía IOP en los que había un 80% de pacientes ASA II comparado con el 52,46% de pacientes sin ecografía ($p=0,02$). Por el contrario, el grado ASA I fue más frecuente en el grupo de pacientes sin ecografía IOP (6,67% vs 31,15%). Ningún paciente de la serie tuvo un nivel en la escala ASA superior a III (**figura 10**).

Figura 10. ASA vs. Ecografía IOP



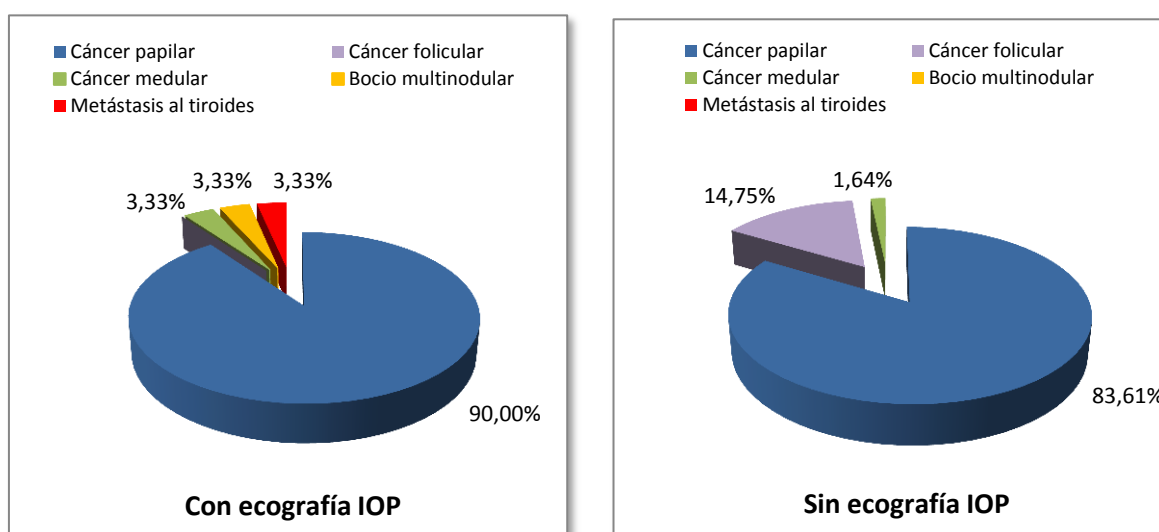
1.3. ETIOLOGÍA Y FORMA DE PRESENTACIÓN

Desde el punto de vista etiológico, el 95,6% de los pacientes de nuestra serie correspondían a un CDT. Entre ellos destaca un 85,71% de CPT y con menor frecuencia un 9,89% de CFT.

Dos pacientes tenían un CMT (2,2%), otro paciente tenía una metástasis tiroidea metacrónica de un cáncer colorrectal y otro un BMN. Aunque este último caso es el único de la serie que no corresponde a patología neoplásica tiroidea, no se excluyó del estudio dado que en la ecografía preoperatoria e IOP se identificaron datos sospechosos de malignidad, aunque posteriormente no se confirmaron en la anatomía patológica.

Si tenemos en cuenta los pacientes en los que se empleó la ecografía IOP, se observa que el 90% tenían un CPT ($n=27$) (**figura 11**). Los otros tres casos correspondían a un paciente con CMT, al paciente con metástasis tiroidea y al BMN. Por el contrario, este procedimiento no se realizó en ningún caso con CFT.

Figura 11. Etiología vs Ecografía IOP



La forma de presentación más frecuente fue la presencia de un nódulo tiroideo palpable en 31 pacientes (34,07%) (**tabla 15**). El 23,08% se diagnosticaron en el contexto de un BMN y el 17,58% como un hallazgo incidental.

Un 20,88% (n=19) de los pacientes tenía una recidiva de un CT intervenido previamente, siendo la recidiva el motivo de la intervención quirúrgica realizada en el momento de nuestro estudio. En todos los pacientes con recidiva excepto en uno se empleó la ecografía IOP siendo el resultado estadísticamente significativo (60% vs 1,64%, p=0,001).

Tabla 15. Forma de presentación vs. Ecografía IOP

Forma de presentación	Ecografía IOP				TOTAL		p-valor
	Si		No				
	N	%	N	%	N	%	
Nódulo palpable	5	16,67%	26	42,62%	31	34,07%	0,021
Hallazgo incidental	4	13,33%	12	19,67%	16	17,58%	0,649
Bocio multinodular	3	10,00%	18	29,51%	21	23,08%	0,069
Recidiva de cáncer de tiroides	18	60,00%	1	1,64%	19	20,88%	0,001
Adenopatía palpable	0	0,00%	1	1,64%	1	1,10%	1,000
Enfermedad Graves Basedow	0	0,00%	2	3,28%	2	2,20%	1,000

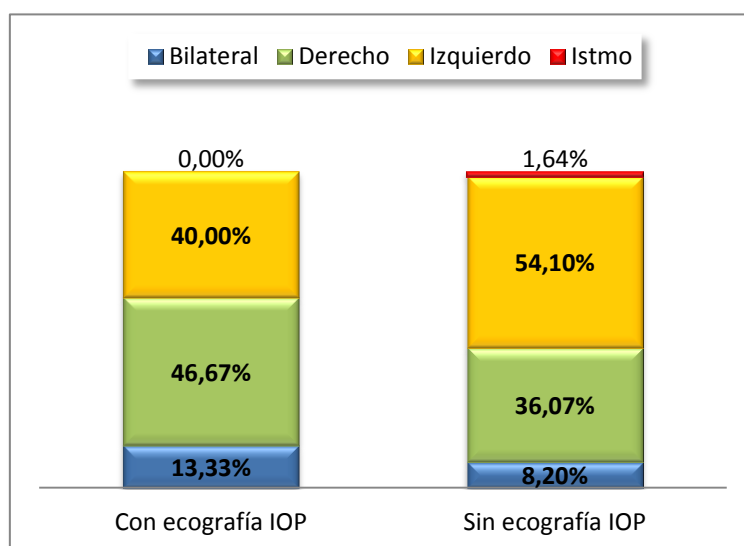
La exploración cervical fue patológica en el 63,74% de pacientes. El 60% de las ecografías IOP realizadas se llevaron a cabo en pacientes con una exploración cervical normal (**tabla 16**).

Tabla 16. Exploración cervical vs. Ecografía IOP

Exploración cervical	Ecografía IOP				TOTAL		p-valor
	Si		No				
	N	%	N	%	N	%	
Normal	18	60,00%	15	24,59%	33	36,26%	<0,001
Patológica	12	40,00%	46	75,41%	58	63,74%	<0,001

La lesión se localizó en el lóbulo tiroideo izquierdo en el 49,45% de los casos y en el lóbulo tiroideo derecho en el 39,56%. Así mismo, destaca un 9,89% de lesiones bilaterales. Independientemente de la localización de la lesión no se han observado diferencias significativas entre ambos grupos (**figura 12**).

Figura 12. Localización lesión vs. Ecografía IOP



1.4. CLASIFICACIÓN TNM

Como método de estadificación pronóstica para el CT hemos empleado la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su 7ª edición.

Se ha observado en nuestra serie un 7,87% de pacientes que pertenecían a la categoría T4 (**tabla 17**). Además, de forma significativa la tasa de T4 en pacientes con ecografía IOP fue mayor que en los pacientes sin este procedimiento (17,86% vs 3,28%, p-valor = 0,03).

El porcentaje total de pacientes N1 fue del 35,96% (**tabla 18**). El 82,14% de los casos en los que se empleó la ecografía IOP eran N1 con respecto al 14,75% de los pacientes sin ecografía, con un resultado estadísticamente significativo entre ambos grupos (p<0,001). Ningún paciente presentó metástasis a distancia al diagnóstico y por lo tanto, todos pertenecían a la categoría M0.

Tabla 17. Clasificación T del TNM vs. Ecografía IOP

Clasificación TNM: T	Ecografía IOP				TOTAL	
	Si		No			
	N	%	N	%	N	%
T1-T3	23	82,14%	59	96,72%	82	92,13%
T4	5	17,86%	2	3,28%	7	7,87%
TOTAL	28	100,00%	61	100,00%	89	100,00%

P(chi-cuadrado) = 0,030

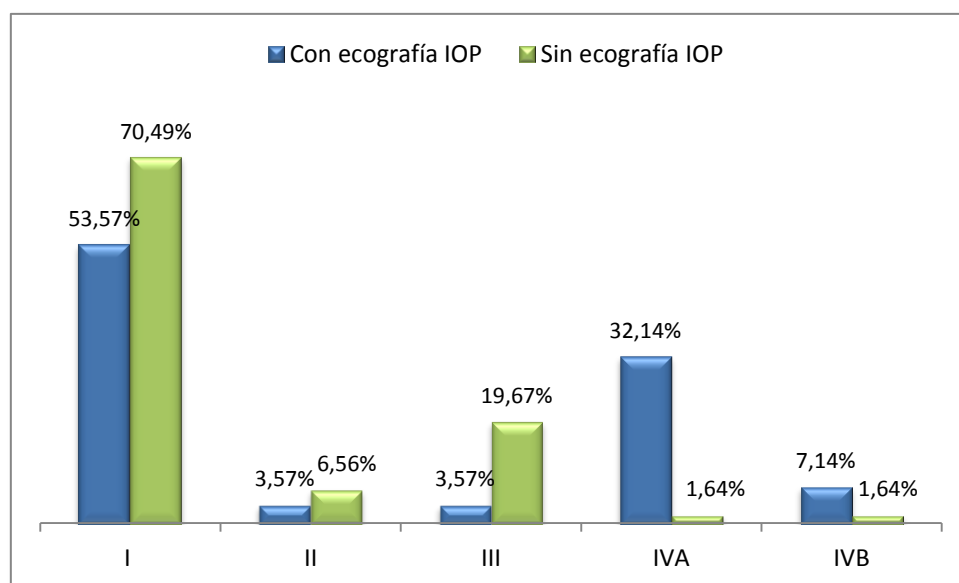
Tabla 18. Clasificación N del TNM vs. Ecografía IOP

Clasificación TNM: N	Ecografía IOP				TOTAL	
	Si		No			
	N	%	N	%	N	%
N0	1	3,57%	9	14,75%	10	11,24%
N1	23	82,14%	9	14,75%	32	35,96%
Nx	4	14,29%	43	70,49%	47	52,81%
TOTAL	28	100,00%	61	100,00%	89	100,00%

P(chi-cuadrado) <0,001

El estadio final de nuestros pacientes fue con mayor frecuencia el estadio I en el 65,17%, seguido del estadio III con el 14,61%. Aunque la mayoría de los pacientes correspondían a estadios iniciales de la enfermedad, se observó que los pacientes con ecografía IOP tenían un estadio más avanzado (**figura 13**). Este procedimiento se utilizó con más frecuencia en los estadios IV_A (32,14% vs 1,64%) y IV_B (7,14% vs 1,64%) con un resultado estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

Figura 13. Estadio TNM vs. Ecografía IOP



1.5. DESCRIPCIÓN DE PACIENTES CON CIRUGÍA PREVIA

Un 27,47% de los pacientes de nuestra serie tenía alguna cirugía tiroidea previa (**tabla 19**). El motivo de dicha cirugía fue por CT en 19 pacientes (18 por CPT y el otro por CMT), mientras que el resto fue por patología tiroidea benigna.

El 63,33% de los pacientes con ecografía IOP tenía alguna cirugía previa a diferencia del 9,84% sin ecografía, siendo el resultado significativo con una $p < 0,001$. Excepto en un caso, los pacientes con ecografía IOP tenían como motivo de la cirugía previa el CT.

Tabla 19. Cirugía previa vs. Ecografía IOP

Cirugía previa	Ecografía IOP				TOTAL	
	Si		No			
	N	%	N	%	N	%
Si	19	63,33%	6	9,84%	25	27,47%
No	11	36,67%	55	90,16%	66	72,53%
TOTAL	30	100,00%	61	100,00%	91	100,00%

$P(\text{chi-cuadrado}) < 0,001$

Al 76% de los pacientes con cirugía tiroidea previa se les había realizado una tiroidectomía total, y al 24% restante una tiroidectomía no total. En esta última se han incluido los casos con tiroidectomía subtotal, hemitiroidectomía o exéresis de nódulos tiroideos (**tabla 20**).

La mayoría de pacientes con ecografía IOP tenían una tiroidectomía total previa, comparado con los pacientes sin ecografía IOP (94,74% vs 16,67%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p\text{-valor} = 0,001$).

Tabla 20. Tipo de cirugía tiroidea previa vs. Ecografía IOP

Tipo de cirugía tiroidea previa	Ecografía IOP				TOTAL	
	Si		No			
	N	%	N	%	N	%
Tiroidectomía total	18	94,74%	1	16,67%	19	76,00%
Tiroidectomía no total	1	5,26%	5	83,33%	6	24,00%
TOTAL	19	100,00%	6	100,00%	25	100,00%

$P(\text{chi-cuadrado}) = 0,001$

Al 48% de los pacientes con cirugía tiroidea previa se les había asociado una linfadenectomía cervical por CT (**tabla 21**). En todos ellos se utilizó la ecografía IOP

(63,16% vs 0,00%, $p=0,015$). El tipo de linfadenectomía realizada fue terapéutica en 9 casos y en los 3 restantes fue una linfadenectomía central profiláctica.

Por lo tanto, la ecografía IOP se realizó en 18 de los pacientes intervenidos previamente por CT, así como en todos los casos en los que se había realizado linfadenectomía previa, tanto profiláctica como terapéutica.

Tabla 21. Linfadenectomía previa vs. Ecografía IOP

Linfadenectomía previa	Ecografía IOP				TOTAL	
	Si		No			
	N	%	N	%	N	%
Si	12	63,16%	0	0,00%	12	48,00%
No	7	36,84%	6	100,00%	13	52,00%
TOTAL	19	100,00%	6	100,00%	25	100,00%

$P(\text{chi-cuadrado}) = 0,015$

Teniendo en cuenta el número de intervenciones previas que tenían nuestros pacientes, al 44% ($n=11$) se les había intervenido en más de una ocasión, utilizándose la ecografía IOP en todos los casos (**tabla 22**).

Tabla 22. Número de cirugías previas vs. Ecografía IOP

Número de cirugías previas	Ecografía IOP				TOTAL	
	Si		No			
	N	%	N	%	N	%
Una	8	42,11%	6	100,00%	14	56,00%
Dos	7	36,84%	0	0,00%	7	28,00%
Tres	4	21,05%	0	0,00%	4	16,00%
TOTAL	19	100,00%	6	100,00%	25	100,00%

$P(\text{chi-cuadrado}) = 0,045$

Un 6,59% ($n=6$) de los pacientes con cirugía previa tenía alguna complicación secundaria a dicha intervención, así pues, se observan en nuestra serie 4 pacientes con hipoparatiroidismo postquirúrgico permanente y 3 con parálisis permanente del NLR. En todos estos casos se empleó la ecografía IOP.

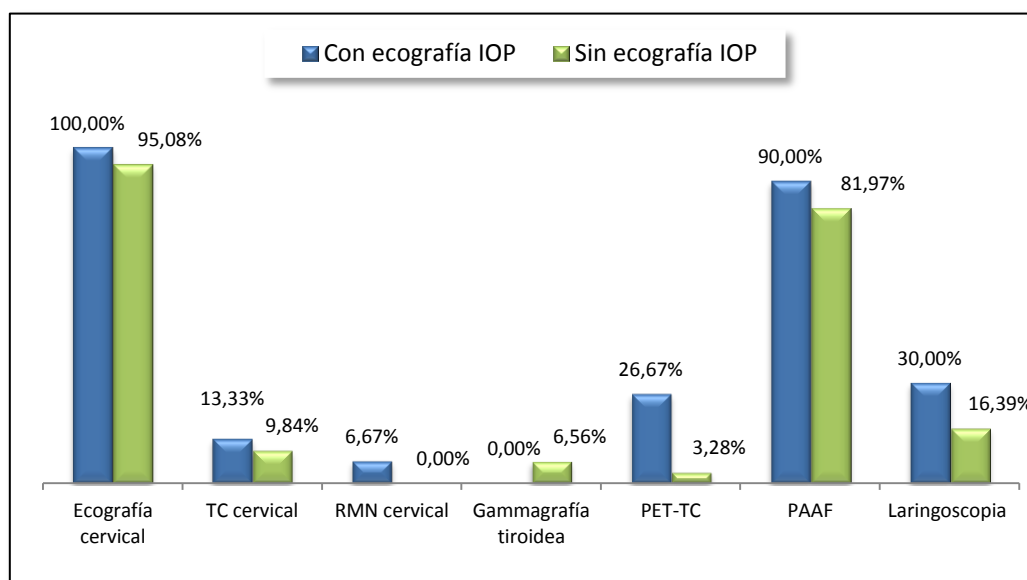
1.6. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PREOPERATORIAS

Las pruebas diagnósticas preoperatorias aparecen reflejadas en la **figura 14**. La prueba de imagen preoperatoria empleada con más frecuencia fue la ecografía cervical en 88 pacientes (96,7%). Todos los pacientes a los que se realizó ecografía IOP tenían también ecografía preoperatoria. Otras pruebas de imagen como el TC cervical, la RMN cervical o la gammagrafía tiroidea se realizaron con menor frecuencia.

En nuestro estudio, 10 pacientes tenían un PET-TC preoperatorio siendo la única prueba de imagen en la que se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, un 26,67% con ecografía IOP con respecto a un 3,28% sin ella ($p=0,002$). En 6 pacientes el PET-TC se realizó como estudio de extensión por recidiva de un CT, en otros 3 pacientes la patología tiroidea fue un hallazgo incidental en el PET-TAC realizado por otro motivo, y el último caso correspondía al paciente con metástasis tiroidea de cáncer colorrectal.

La laringoscopia preoperatoria se realizó en 19 pacientes (20,88%). Sólo se encontraron anomalías en los 3 pacientes mencionados previamente con parálisis permanente del NLR tras la cirugía previa por CT. De los 25 pacientes con cirugía tiroidea previa se realizó la laringoscopia preoperatoria en 13 (52%).

Figura 14. Pruebas diagnósticas preoperatorias vs. Ecografía IOP



En 77 pacientes (84,62%) se realizó una PAAF de la lesión sospechosa con un resultado positivo para malignidad en el 62,34% de los casos. En 28 pacientes la PAAF fue no positiva, entendiéndose como tal aquellos casos con resultado negativo para malignidad, con muestra insuficiente o con hallazgo de células foliculares. En estos últimos casos la ecografía IOP aportó la sospecha de malignidad en el 88,8% de los pacientes y la ecografía preoperatoria en el 77,7%.

En los pacientes con ecografía IOP la PAAF se realizó en el 90% ($n=27$), siendo positiva para el diagnóstico de malignidad en el 66,67%. No hubo diferencias significativas con respecto a los pacientes en los que no se realizó la ecografía.

En la **tabla 23** se describen las características halladas en la ecografía preoperatoria. El hallazgo más frecuente fue la presencia de adenopatías sospechosas en 25 pacientes (28,41%). La ecografía IOP se realizó principalmente en aquellos casos en los que se

identificaron adenopatías sospechosas en la ecografía preoperatoria, lo que supone el 63,33% vs 10,34% con una $p<0,001$.

Tabla 23. Hallazgos en la ecografía preoperatoria vs. Ecografía IOP

Hallazgos en la ecografía preoperatoria	Ecografía IOP				TOTAL		p-valor
	Si		No				
	N	%	N	%	N	%	
Lesión sólida	5	16,67%	14	24,14%	19	21,59%	0,586
Hipoecogenicidad	7	23,33%	14	24,14%	21	23,86%	1,000
Bordes irregulares	3	10,00%	12	20,69%	15	17,05%	0,247
Microcalcificaciones	5	16,67%	14	24,14%	19	21,59%	0,586
Heterogenidad	4	13,33%	18	31,03%	22	25,00%	0,077
Vascularización central	0	0,00%	4	6,90%	4	4,55%	0,029
Contacto con estructuras adyacentes	3	10,00%	1	1,72%	4	4,55%	0,110
Adenopatías sospechosas	19	63,33%	6	10,34%	25	28,41%	<0,001

En 4 casos (4,55%) la ecografía preoperatoria halló una lesión en íntimo contacto con estructuras adyacentes. Se detectó la presencia de una lesión en contacto con la tráquea en 2 pacientes, otra en contacto con el cartílago cricoides y otra con infiltración de la musculatura pretiroidea. Aunque sin ser estadísticamente significativo, se realizó ecografía IOP a los tres primeros casos confirmándose las imágenes descritas en la ecografía preoperatoria y correspondiendo posteriormente con los hallazgos quirúrgicos intraoperatorios.

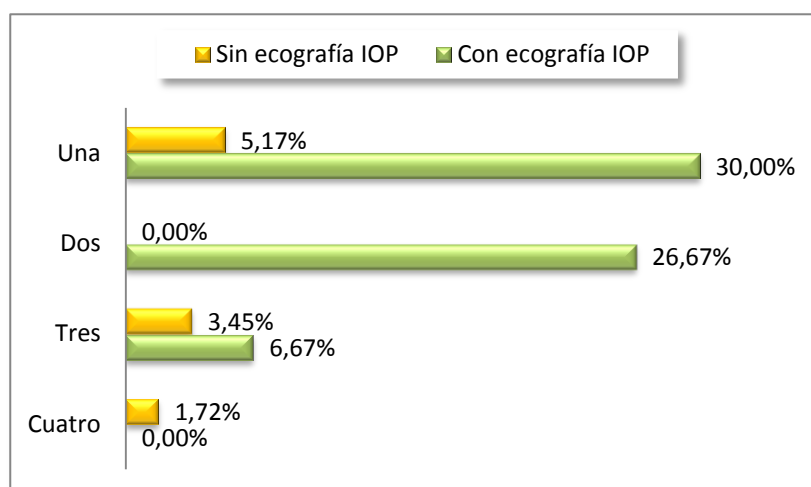
El número de adenopatías sospechosas halladas en la ecografía preoperatoria aparece reflejado en la **tabla 24 y figura 15**. La diferencia entre ambos grupos es más significativa cuando se hallan una o dos adenopatías en la ecografía preoperatoria, dado que en estos casos se empleó con más frecuencia la ecografía IOP ($p<0,001$).

Tabla 24. Número de adenopatías sospechosas en la ecografía preoperatoria vs. Ecografía IOP

Número de adenopatías	Ecografía IOP				TOTAL	
	Si		No			
	N	%	N	%	N	%
Una	9	30,00%	3	5,17%	12	13,64%
Dos	8	26,67%	0	0,00%	8	9,09%
Tres	2	6,67%	2	3,45%	4	4,55%
Cuatro	0	0,00%	1	1,72%	1	1,14%
TOTAL	30	100,00%	58	100,00%	88	100,00%

P(chi-cuadrado) <0,001

Figura 15. Número de adenopatías sospechosas en la ecografía preoperatoria vs. Ecografía IOP



La mayoría de las adenopatías sospechosas identificadas con la ecografía preoperatoria se localizaron en el compartimento lateral (84%). El porcentaje de adenopatías sospechosas visualizadas con esta técnica en el compartimento central fue del 20%. No se observaron diferencias significativas en función de la ecografía IOP (**tabla 25**).

Tabla 25. Localización de las adenopatías visualizadas en la ecografía preoperatoria vs. Ecografía IOP

Localización de las adenopatías en la ecografía preoperatoria	Ecografía IOP				TOTAL		p-valor
	Si		No				
	N	%	N	%	N	%	
Compartimento lateral	17	89,47%	4	66,67%	21	84,00%	0,230
Compartimento central	3	15,79%	2	33,33%	5	20,00%	0,560
Submandibular	4	21,05%	1	16,67%	5	20,00%	1,000
Supraclavicular	3	15,79%	0	0,00%	3	12,00%	0,550

Los tamaños de las lesiones en la ecografía preoperatoria se situaron entre 11,6 mm de diámetro mínimo y 18 mm de diámetro máximo (**tabla 26**). Los tamaños de las lesiones a las que se realizó la ecografía IOP eran menores, siendo los resultados estadísticamente significativos aunque el diámetro mínimo se halla en el límite de la significatividad.

Tabla 26. Tamaño de la lesión en la ecografía preoperatoria vs. Ecografía IOP

Diámetro mínimo de la lesión (mm)		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Ecografía IOP	Si	29	13,75	9,55	3,3	40	7	11	18
	No	50	19,61	13,03	5	52	10	15	30
	TOTAL	79	17,46	12,14	3,3	52	9	11,6	28

P(U-Mann Whitney) = 0,0546

Diámetro máximo de la lesión (mm)		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Ecografía IOP	Si	29	17,39	9,73	6,4	40	9,4	16	23
	No	50	24,32	13,75	6	52	11,45	20	36,5
	TOTAL	79	21,78	12,81	6	52	10	18	32

P(U-Mann Whitney) = 0,0298

Al comparar la ecografía preoperatoria con la ecografía IOP, se observó que con esta última prueba se consigue una mejor localización de la lesión en el 35,71% de los casos. La ecografía IOP permitió la identificación de nuevos hallazgos en el 67,85% de los pacientes, entre los que destacó la detección de un mayor número de adenopatías sospechosas en el 50%, y el hallazgo de infiltración de tejidos adyacentes como la tráquea o la musculatura pretiroidea en el 17,85% de los casos.

La ecografía IOP identificó adenopatías sospechosas en 28 pacientes (93,33%). En 24 de estos pacientes las adenopatías eran positivas en la anatomía patológica (85,71%). Ninguno de los dos pacientes en los que no identificó adenopatías sospechosas tenía posteriormente adenopatías metastásicas en la anatomía.

De los pacientes con ecografía preoperatoria que también tenían ecografía IOP, se observó en 19 casos (63,33%) que la ecografía preoperatoria identificaba adenopatías sospechosas. De estos, 18 pacientes tenían adenopatías positivas en la anatomía (94,73%). En los 11 casos en los que no se identificaban adenopatías sospechosas en la ecografía preoperatoria había 6 con adenopatías positivas en la anatomía (54,54%).

La ecografía IOP identificó adenopatías sospechosas en 9 de los 11 casos (81,81%) en que no lo hizo la ecografía preoperatoria, de los cuales en 6 se confirmó la presencia de adenopatías metastásicas en la anatomía.

De los pacientes intervenidos en nuestro estudio por recidiva de cáncer de tiroides (n=19), había 3 (17,64%) en los que se identifican adenopatías sospechosas en la ecografía IOP que no se hallaban en la preoperatoria, y los 3 eran positivos en la anatomía patológica.

Al comparar ambas pruebas con respecto a la identificación de los pacientes con adenopatías metastásicas, se observa que la ecografía IOP tiene una sensibilidad del 100%, una especificidad del 33,33%, un VPP (valor predictivo positivo) del 85,71% y un VPN (valor predictivo negativo) del 100%. En el caso de la ecografía preoperatoria la sensibilidad es del 75%, la especificidad del 83,33%, el VPP del 94,74% y el VPN del 45,45%.

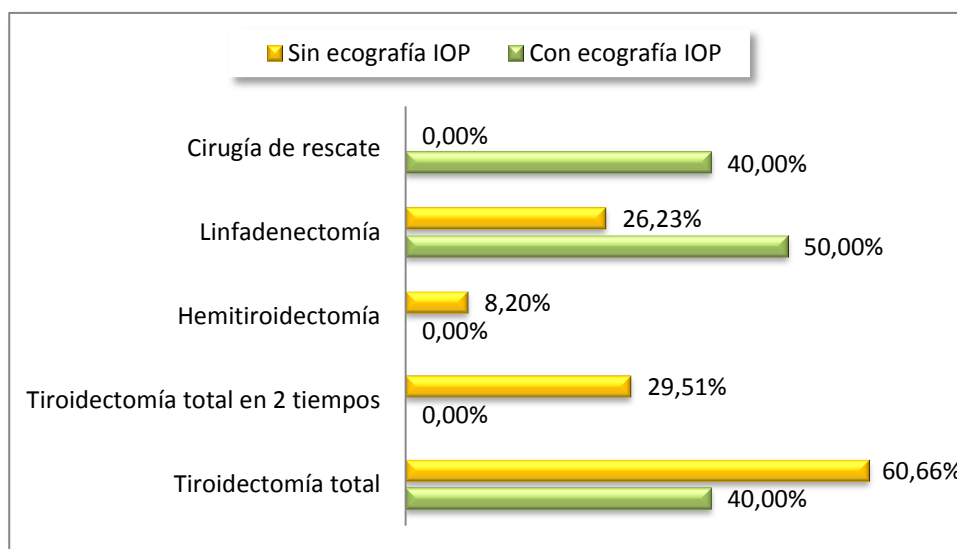
1.7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El procedimiento quirúrgico realizado en función de la ecografía IOP se refleja en la **figura 16**. Se practicaron un total de 67 (73,63%) tiroidectomías totales, de las cuales el 19,78% se llevaron a cabo en dos tiempos quirúrgicos. En el 5,49% de los casos se realizó hemitiroidectomía que no se completó a tiroidectomía total. Ningún paciente con tiroidectomía total en dos tiempos o con hemitiroidectomía tenía ecografía IOP.

A un 13,19% se les realizó una cirugía de rescate, entendiendo como tal la resección de las recidivas cervicales secundarias a un CT intervenido previamente. En todos los casos se empleó la ecografía IOP siendo el resultado estadísticamente significativo ($p<0,001$).

En nuestra serie, al 34,07% de los pacientes se les realizó algún tipo de linfadenectomía cervical. Además se observó que el porcentaje de pacientes con ecografía IOP fue mayor en este grupo, 50% vs 26,23% ($p=0,039$).

Figura 16. Tipo de cirugía vs. Ecografía IOP



Con respecto al tipo de linfadenectomía realizada destaca un 54,84% de linfadenectomías terapéuticas (**tabla 27**). En los pacientes con ecografía IOP se observó una mayor tasa de linfadenectomías terapéuticas con respecto al grupo sin ecografía, 73,33% vs 37,5% ($p<0,001$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en relación a la linfadenectomía profiláctica del compartimento central.

Tabla 27. Tipo de linfadenectomía vs. Ecografía IOP

Tipo de linfadenectomía	Ecografía IOP				TOTAL		p-valor
	Si		No				
	N	%	N	%	N	%	
Profiláctica	4	26,67%	10	62,50%	14	45,16%	1,000
Terapéutica	11	73,33%	6	37,50%	17	54,84%	<0,001

En todos los casos en los que se empleó la ecografía IOP se comprobó la ausencia de lesiones residuales mediante la repetición de la ecografía al finalizar la intervención.

El tiempo medio de la intervención quirúrgica fue de 95 minutos (65-131). La realización de la ecografía IOP, una vez preparado el equipo ecográfico, añadió al tiempo quirúrgico una media de 15 minutos (10-20).

Se empleó TachoSil® (Absorbable Fibrin Sealant Patch) como hemostático y sellante en el lecho quirúrgico de la tiroidectomía y/o de la linfadenectomía en 19 pacientes (20,81%).

En el 90% de los pacientes se dejaron uno o dos drenajes en la celda tiroidea y/o en el lecho de la linfadenectomía. De los casos con ecografía IOP también se dejaron drenajes en el 90%, sin hallarse diferencias significativas entre ambos grupos.

En 17 pacientes se combinó el uso de TachoSil® y drenaje. El tiempo medio de retirada de los drenajes fue de 1 día (1-2) sin observarse diferencias en aquellos casos en los que se empleó TachoSil® y/ o la ecografía IOP.

Por último, la estancia hospitalaria media fue de 2 días (2-3,5) y tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto al uso de la ecografía IOP.

1.8. COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA

La tasa de parálisis temporal del NLR en nuestra serie fue de un 12,09%, y de parálisis permanente de un 2,2% (**tabla 28**). Estos dos últimos casos tuvieron lugar en pacientes a los que se realizó ecografía IOP por un CPT tratados con linfadenectomía terapéutica. Ambos recuperaron la movilidad de las cuerdas vocales en la laringoscopia tras sesiones de foniatría a los 9 y 12 meses de la intervención quirúrgica. La tasa de parálisis permanente del NLR fue estadísticamente significativa (6,67% vs 0,00%, $p=0,041$).

Tabla 28. Parálisis del NLR vs. Ecografía IOP

Parálisis del NLR	Ecografía IOP				TOTAL		p-valor
	Si		No				
	N	%	N	%	N	%	
Temporal	3	10,00%	8	13,11%	11	12,09%	0,668
Permanente	2	6,67%	0	0,00%	2	2,20%	0,041

En un 15,38% de los pacientes se observó hipoparatiroidismo temporal, y en un 9,89% hipoparatiroidismo permanente (**tabla 29**). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la tasa de parálisis temporal ni de hipoparatiroidismo temporal. Sin embargo, en los pacientes con ecografía IOP no se documentó ningún caso de hipoparatiroidismo permanente siendo el resultado significativo (0,00% vs 14,75%, $p=0,027$).

Tabla 29. Hipoparatiroidismo vs. Ecografía IOP

Hipoparatiroidismo	Ecografia IOP				TOTAL		p-valor
	Si		No				
	N	%	N	%	N	%	
Temporal	5	16,67%	9	14,75%	14	15,38%	0,811
Permanente	0	0,00%	9	14,75%	9	9,89%	0,027

El 2,19% (n=2) presentaron infección de la herida quirúrgica. Un caso se realizó con ecografía IOP en una paciente con recidiva de CPT a la que se practicó una linfadenectomía terapéutica. En el otro caso no se empleó la ecografía IOP y correspondía a una paciente diabética y obesa con CFT a la que se realizó tiroidectomía total en dos tiempos. Este fue el único paciente de la serie que precisó reintervención quirúrgica al 7º día postoperatorio para drenaje de la infección. Por lo tanto, nuestra tasa de reintervención fue del 1,09%.

Hubo un caso con un síndrome de Horner incompleto en una paciente con CPT a la que se realizó ecografía IOP y linfadenectomía terapéutica (grupos II-III-IV-V-VI). Por último, una paciente con patología cardiológica previa a la que se realizó una hemitiroidectomía con hallazgo de un MCPT, presentó un episodio de insuficiencia cardíaca congestiva en el postoperatorio inmediato con 8 días de estancia hospitalaria por dicho motivo.

1.9. NIVELES DE TIROGLOBULINA

Los niveles de TG preoperatoria y postoperatoria se muestran en la **tabla 30**.

Se midió la TG preoperatoria en 18 de los pacientes que correspondían a recidivas de CT. En 11 (61,11%) de ellos se realizó cirugía de rescate. Todos menos uno tenían ecografía IOP (94,44%). En los pacientes con ecografía IOP se observó que los niveles medianos de TG eran más elevados (6 vs 4,55ng/ml), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,682$), probablemente por los pocos pacientes sin ecografía IOP a los que se hizo la medición.

Tampoco fue significativa la diferencia entre los pacientes con y sin ecografía IOP respecto a los niveles de TG postoperatoria ($p=0,58$).

Con respecto a los 18 pacientes con TG preoperatoria, se observó un descenso de los niveles de TG en 14 casos (77,77%), con una disminución media del 54,47%. En 11 casos (61,11%) se observaron niveles de TG indetectables en el seguimiento. En 4 pacientes (22,22%) no hubo descenso en los niveles de TG postoperatoria y presentaron recidiva durante el período de seguimiento.

Tabla 30. TG preoperatoria y postoperatoria vs. Ecografía IOP

TG preoperatoria (ng/ml)		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Ecografía IOP	Si	17	14,80	25,92	0,2	108	1,25	6,0	15,9
	No	1	4,55	0,00	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55
	TOTAL	18	14,23	25,26	0,2	108	1,77	5,8	15,3

P(U-Mann Whitney) = 0,682

TG postoperatoria (ng/ml)		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Ecografía IOP	Si	27	8,42	16,33	0,2	72,4	0,3	1,7	9,88
	No	58	7,89	19,33	0,2	120	0,2	1,15	5,48
	TOTAL	85	8,06	18,34	0,2	120	0,2	1,22	6,01

P(U-Mann Whitney) = 0,580

1.10. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Un 71,43% de los pacientes de nuestra serie tenía al menos un factor de riesgo histológico presente como aparece reflejado en la **tabla 31**. Como factores de riesgo histológicos hemos considerado la presencia de al menos una de las siguientes variables: invasión linfovascular, invasión capsular, afectación extratiroidea, afectación de estructuras adyacentes, subtipo histológico agresivo (células columnares, células altas, variante insular, variante sólida, pobremente diferenciada), afectación de los márgenes de resección y/o la presencia de adenopatías positivas.

En el grupo con ecografía IOP se observó una mayor tasa de pacientes con afectación de estructuras adyacentes (20% vs 3,28%), con afectación extratiroidea (56,67% vs 14,75%) y con presencia de adenopatías positivas (80% vs 14,75%), siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas.

En el 28,57% de nuestros pacientes el diagnóstico definitivo fue de MCPT. Un 37,36% eran tumores multifocales, de los cuales el 20,88% tenían uno o más microcarcinomas asociados al tumor primario.

Tabla 31. Características de la anatomía patológica vs. Ecografía IOP

Características de la anatomía patológica	Ecografía IOP				TOTAL		p-valor
	Si		No				
	N	%	N	%	N	%	
Factor de riesgo presente*	24	80,00%	41	67,21%	65	71,43%	0,204
Multifocalidad	12	40,00%	22	36,07%	34	37,36%	0,714
Invasión linfovascular	5	16,67%	8	13,11%	13	14,29%	0,649
Invasión capsular	3	10,00%	12	19,67%	15	16,48%	0,242
Afectación extratiroidea	17	56,67%	9	14,75%	26	28,57%	<0,001
Afectación estructuras adyacentes	6	20,00%	2	3,28%	8	8,79%	0,008
Subtipo histológico agresivo	8	26,67%	12	19,67%	20	21,98%	0,449
Afectación márgenes de resección	3	10,00%	5	8,20%	8	8,79%	0,775
Tumor compatible con microcarcinoma	5	16,67%	21	34,43%	26	28,57%	0,078
Microcarcinoma asociado al tumor primario	7	23,33%	12	19,67%	19	20,88%	0,686
Presencia de adenopatías positivas	24	80,00%	9	14,75%	33	36,26%	<0,001
Extensión extranodal	2	8,33%	1	11,11%	3	9,09%	0,251

*presencia de al menos una de las siguientes variables: invasión linfovascular, invasión capsular, afectación extratiroidea, afectación estructuras adyacentes, subtipo histológico agresivo, afectación márgenes de resección, presencia de adenopatías positivas.

El tamaño de las lesiones en la anatomía patológica se situó entre 10 mm de diámetro mínimo y 13 mm de diámetro máximo. No hubo diferencias significativas en el tamaño entre ambos grupos (**tabla 32**).

Tabla 32. Tamaño de la lesión en la anatomía patológica vs. Ecografía IOP

Diámetro mínimo de la lesión (mm)		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Ecografía IOP	Si	28	10,17	8,50	1	28	3	8	15,75
	No	61	17,53	17,42	1	85	5,5	12	22
	TOTAL	89	15,21	15,52	1	85	5	10	21

P(U-Mann Whitney) = 0,061

Diámetro máximo de la lesión (mm)		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Ecografía IOP	Si	28	15,08	12,8	2,5	65	8	11	21,5
	No	61	20,33	17,35	1	85	7,5	15	30
	TOTAL	89	18,68	16,17	1	85	8	13	24,5

P(U-Mann Whitney) = 0,261

En la **tabla 33** se observa el número de ganglios extraídos en la anatomía patológica y el número de ganglios que resultó positivo.

El número medio de ganglios extraídos en las cirugías realizadas fue de 11,34 (rango: 1-37). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, en los casos con ecografía IOP se extrajeron una media 11,12 ganglios, y sin ecografía la media fue de 11,66, siendo el valor de $p=0,931$.

De los ganglios extraídos, el número medio de ganglios que resultó positivo en la anatomía patológica fue de 4 (rango: 1-13). La media en el caso de la ecografía IOP fue de 3,4 con respecto a los pacientes sin ecografía IOP que tenían una media de 5,44, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa con un valor de $p= 0,139$.

Tabla 33. Número de ganglios extraídos y número de ganglios positivos en la anatomía patológica vs. Ecografía IOP

Número de ganglios extraídos		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Ecografía IOP	Si	25	11,12	9,87	1	37	4	8	16
	No	18	11,66	10,66	1	35	2,75	8,5	18
	TOTAL	43	11,34	10,08	1	37	3	8	18

P(U-Mann Whitney) = 0,931

Número de ganglios positivos		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Ecografía IOP	Si	24	3,40	2,57	1	13	2	3	4
	No	9	5,44	3,81	1	13	2	5	8
	TOTAL	33	4	3,06	1	13	2	3	5

P(U-Mann Whitney) = 0,139

1.11. TRATAMIENTO ADYUVANTE

Como tratamiento adyuvante se empleó el radioyodo en el 78,02% de los pacientes (**tabla 34**). Los 19 pacientes intervenidos por recidiva de CT habían recibido radioyodo previo a nuestra intervención, a excepción del caso de recidiva secundaria a CMT. Un mayor porcentaje de pacientes con ecografía IOP habían recibido radioyodo previo al momento de nuestra actuación (56,67% vs 1,64%, $p<0,001$). Trece de estos pacientes recibieron también radioyodo postoperatorio.

Tabla 34. Tratamiento con radioyodo vs. Ecografía IOP

Tratamiento radioyodo	Ecografía IOP				TOTAL		p-valor
	Si		No				
	N	%	N	%	N	%	
Radioyodo previo	17	56,67%	1	1,64%	18	19,78%	<0,001
Radioyodo postoperatorio	20	66,67%	51	83,61%	71	78,02%	0,104

Con respecto a la dosis (**tabla 35**), observamos que la dosis acumulada de radioyodo mediano empleada fue de 120mCi (Intervalo intercuartílico: 120-242). La dosis acumulada en los casos con ecografía IOP tenía una mediana de 370mCi con un resultado estadísticamente significativo y superior al grupo al que no se realizó la ecografía IOP ($p<0,001$). No se hallaron diferencias en la dosis de radioyodo previo y postoperatorio como se puede observar en las siguientes tablas.

Tabla 35. Dosis radioyodo acumulada, previo y postoperatorio vs. Ecografía IOP

Dosis radioyodo acumulada (mCi)		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Ecografía IOP	Si	25	373,08	245,71	100	1020	135	370	520
	No	51	145,88	77,82	100	500	100	120	150
	TOTAL	76	220,61	186,82	100	1020	120	120	242,5

P(U-Mann Whitney) <0,001

Dosis radioyodo previo (mCi)		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Ecografía IOP	Si	17	359,23	239,63	100	1020	210	300	435
	No	1	130	0	130	130	130	130	130
	TOTAL	18	345,5	238,67	100	1020	187,5	285	427,5

P(U-Mann Whitney) = 0,157

Dosis radioyodo postoperatorio (mCi)		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Ecografía IOP	Si	20	161	97,81	100	500	100	120	150
	No	51	143,33	70,81	100	500	100	120	150
	TOTAL	71	148,31	79,01	100	500	100	120	150

P(U-Mann Whitney) = 0,234

En ningún caso se empleó la radioterapia cervical externa. Se administró tratamiento con sorafenib por resistencia al radioyodo y progresión de la enfermedad en 2 pacientes

(2,19%). Un paciente correspondía a un CPT con recidiva cervical y presencia de metástasis pulmonares bilaterales en el seguimiento. El otro era un paciente intervenido por recidiva de CPT en el que se empleó la ecografía IOP y que presentó una recidiva cervical inoperable. El único paciente que recibió quimioterapia adyuvante fue el paciente con metástasis tiroidea de carcinoma colorrectal.

1.12 METÁSTASIS A DISTANCIA

Como se comentó previamente ningún paciente de nuestra serie presentó metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Durante el período de seguimiento dos pacientes desarrollaron metástasis pulmonares junto con la presencia de recidiva a nivel locorregional. Esto corresponde al 2,19% de los pacientes de nuestra serie.

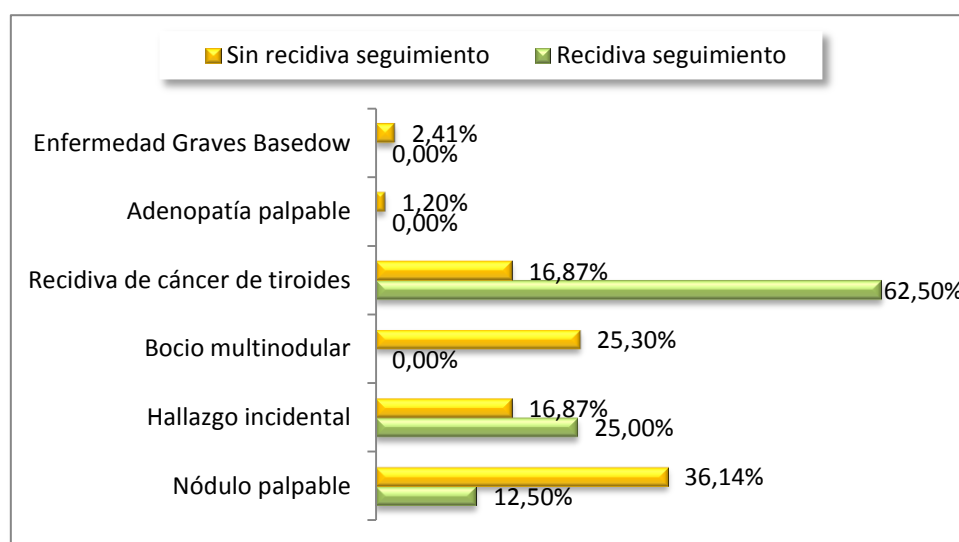
2. Análisis comparativo de los pacientes con recidiva en el seguimiento

De los 91 pacientes analizados, 8 (8,79%) presentaron recidiva durante el seguimiento. No se encontraron diferencias significativas con respecto a los datos sociodemográficos, las comorbilidades o el riesgo anestésico entre los pacientes que presentaron recidiva y los que no.

El 87,5% de los pacientes de la serie que presentaron recidiva en el seguimiento eran CPT (n=7), el otro caso correspondía al paciente con metástasis tiroidea de cáncer colorrectal. Si se tienen en cuenta sólo los pacientes con CPT, la tasa de recidivas en este grupo fue del 8,97%.

Un 62,5% (n=5) eran pacientes intervenidos por recidiva de CPT, siendo el resultado estadísticamente significativo ($p=0,002$) (**figura 17**). A estos pacientes se les había realizado previamente una tiroidectomía total, y a 4 de ellos una linfadenectomía terapéutica.

Figura 17. Forma de presentación vs. Recidiva seguimiento



La tasa de cirugías previas entre los pacientes con recidiva en el seguimiento fue mayor (62,5% vs 24,1%) siendo el resultado significativo con una $p=0,004$. Atendiendo al número de cirugías

previas se observaron con mayor frecuencia 2 o 3 intervenciones en los pacientes con recidiva en el seguimiento (50% vs 8,43%, $p=0,004$).

Con respecto a la clasificación TNM, la tasa de T4 en pacientes con recidiva fue mayor que en los pacientes donde no se observó la misma, 28,57% vs 6,1% respectivamente ($p=0,001$) (**tabla 36**). También se observaron diferencias significativas en la clasificación N, correspondiendo el 71,43% de pacientes con recidiva a la categoría N1 ($p=0,015$) (**tabla 37**).

Tabla 36. Clasificación T del TNM vs. Recidiva seguimiento

Clasificación TNM: T	Recidiva seguimiento				TOTAL	
	Si		No			
	N	%	N	%	N	%
T1-T3	5	71,43%	77	93,90%	82	92,13%
T4	2	28,57%	5	6,10%	7	7,87%
TOTAL	7	100,00%	82	100,00%	89	100,00%

$P(\text{chi-cuadrado}) = 0,001$

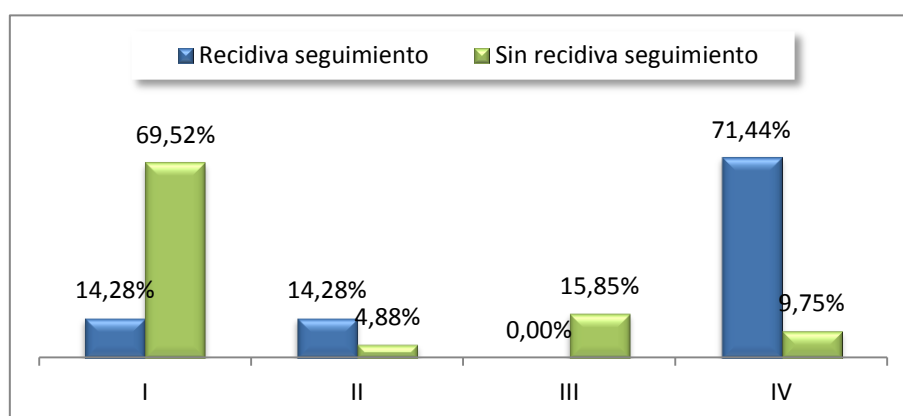
Tabla 37. Clasificación N del TNM vs. Recidiva seguimiento

Clasificación TNM: N	Recidiva seguimiento				TOTAL	
	Si		No			
	N	%	N	%	N	%
N0	1	14,29%	9	10,97%	10	11,24%
N1	5	71,43%	27	32,92%	32	35,96%
Nx	1	14,29%	44	56,10%	47	52,81%
TOTAL	7	100,00%	82	100,00%	89	100,00%

$P(\text{chi-cuadrado}) = 0,015$

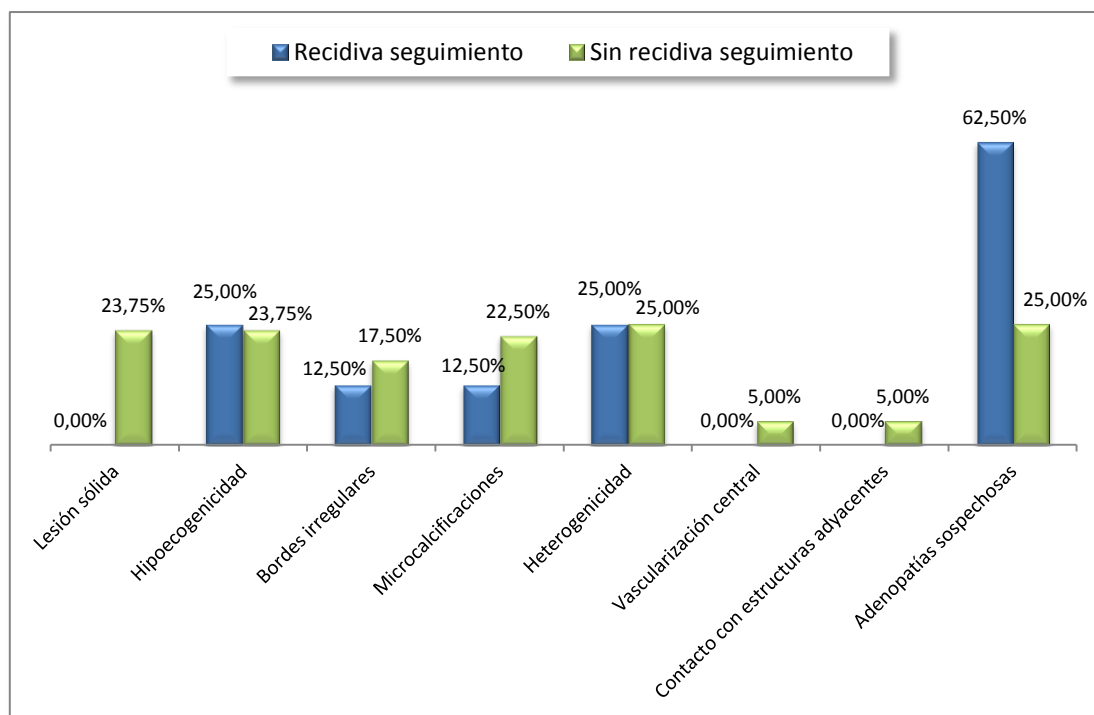
En función del estadio se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (**figura 18**). Así pues, el 71,44% de los pacientes con recidiva correspondían a un estadio IV con respecto al 9,75% de los pacientes sin ella ($p=0,04$).

Figura 18. Estadio TNM vs. Recidiva seguimiento



Todos los pacientes con recidiva en el seguimiento tenían ecografía preoperatoria. Las características halladas en la misma fueron similares en ambos grupos a excepción de la presencia de adenopatías sospechosas, que fue del 62,5% en el grupo de recidiva con respecto a un 25% sin recidiva ($p=0,025$) (**figura 19**). Sin embargo, el número y la localización de las adenopatías en la ecografía preoperatoria fueron similares en ambos grupos.

Figura 19. Hallazgos en la ecografía preoperatoria vs. Recidiva seguimiento



La ecografía IOP se realizó con mayor frecuencia en los pacientes que presentaron recidiva en el seguimiento, 75% vs 28,92%, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,008$) (**tabla 38**). En todos los pacientes con recidiva se hallaron adenopatías sospechosas en la ecografía IOP, aunque también fue así en un 91,67% de los pacientes que no presentaron recidiva en el seguimiento ($p=0,504$). El número de adenopatías halladas, así como la localización de las mismas en la ecografía IOP fue similar en ambos grupos.

Tabla 38. Ecografía IOP vs. Recidiva seguimiento

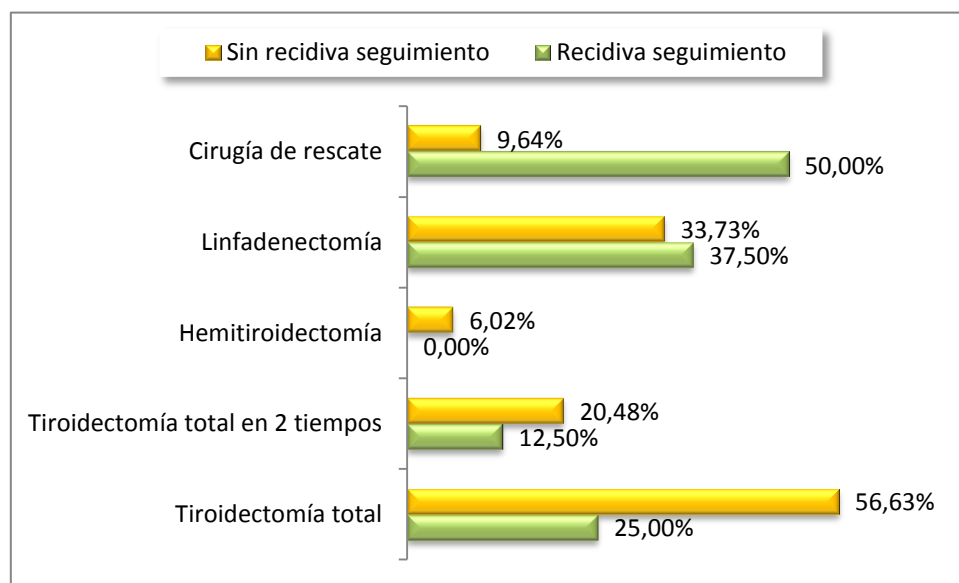
Ecografia IOP	Recidiva seguimiento				TOTAL	
	Si		No			
	N	%	N	%	N	%
Si	6	75,00%	24	28,92%	30	32,97%
No	2	25,00%	59	71,08%	61	67,03%
TOTAL	8	100,00%	83	100,00%	91	100,00%

$P(\text{chi-cuadrado}) = 0,008$

Los tamaños de las lesiones en la ecografía preoperatoria e IOP eran algo mayores en el grupo que presentó recidiva en el seguimiento aunque los resultados no fueron significativos.

El tipo de intervención quirúrgica realizada fue similar en ambos grupos, a excepción de la cirugía de rescate que se realizó más frecuentemente en los pacientes con recidiva en el seguimiento, 50% vs 9,64% ($p<0,001$) (**figura 20**).

Figura 20. Tipo de cirugía vs. Recidiva seguimiento



Dos pacientes con recidiva en el seguimiento tuvieron complicaciones postquirúrgicas, uno tuvo parálisis temporal del NLR y el otro hipoparatiroidismo temporal, sin que las diferencias fuesen estadísticamente significativas.

Con respecto a los pacientes intervenidos por recidiva de CT y que presentaron recidiva en el período de seguimiento ($n=5$), se observó que la TG preoperatoria mediana fue de 9,2ng/ml, mientras que tras la cirugía los niveles fueron de 9,87ng/ml. En cuatro pacientes no se observó un descenso en los niveles de TG tras la intervención quirúrgica como muestra el p-valor de Wilcoxon ($p=0,345$).

En las características halladas en la anatomía patológica destacan de forma significativa una mayor tasa de invasión linfovascular, subtipo histológico agresivo, microcarcinoma asociado al tumor primario y presencia de adenopatías positivas en los pacientes con recidiva en el seguimiento, siendo todos los resultados estadísticamente significativos (**tabla 39**). Ningún paciente con el diagnóstico definitivo de MCPT presentó recidiva en el seguimiento.

Por otro lado, el porcentaje de pacientes con afectación multifocal, afectación extratiroidea y afectación de estructuras adyacentes también fue superior en el grupo con recidiva aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Tabla 39. Características de la anatomía patológica vs. Recidiva seguimiento

Características de la anatomía patológica	Recidiva seguimiento				TOTAL		p-valor
	Si		No				
	N	%	N	%	N	%	
Factor de riesgo presente*	7	87,50%	58	68,88%	65	71,43%	0,292
Multifocalidad	4	50,00%	30	36,14%	34	37,36%	0,439
Invasión linfovascular	3	37,50%	10	12,05%	13	14,29%	0,049
Invasión capsular	1	12,50%	14	16,87%	15	16,48%	0,751
Afectación extratiroidea	4	50,00%	22	26,51%	26	28,57%	0,160
Afectación estructuras adyacentes	2	25,00%	6	7,23%	8	8,79%	0,090
Subtipo histológico agresivo	6	75,00%	14	16,87%	20	21,98%	<0,001
Afectación márgenes de resección	0	0,00%	8	9,64%	8	8,79%	0,358
Tumor compatible con microcarcinoma	0	0,00%	26	31,33%	26	28,57%	0,061
Microcarcinoma asociado al tumor primario	4	50,00%	15	28,07%	19	20,88%	0,034
Presencia de adenopatías positivas	5	75,00%	28	32,53%	33	36,26%	0,017
Extensión extranodal	0	0,00%	3	3,61%	3	9,09%	0,585

*presencia de al menos una de las siguientes variables: invasión linfovascular, invasión capsular, afectación extratiroidea, afectación estructuras adyacentes, subtipo histológico agresivo, afectación márgenes de resección, presencia de adenopatías positivas

Un 75% de los pacientes con recidiva en el seguimiento tuvieron adenopatías positivas en la anatomía patológica comparado con un 32,53% de los que no la presentaron, con un valor de $p=0,017$. La distribución en función del número total de ganglios extraídos y el número de ganglios positivos fue similar en ambos grupos (**tabla 40**).

Tabla 40. Número de ganglios extraídos y número de ganglios positivos en la anatomía patológica vs. Recidiva seguimiento

Número de ganglios extraídos		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Recidiva seguimiento	Si	6	12,33	8,16	4	25	4	11,5	19,75
	No	37	11,18	10,45	1	37	3	8	17,5
	TOTAL	43	11,34	10,08	1	37	3	8	18

P(U-Mann Whitney) = 0,419

Número de ganglios positivos		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Recidiva seguimiento	Si	5	2,6	1,51	1	5	1,5	2	4
	No	28	4,26	3,23	1	13	2	3	5,25
	TOTAL	33	4	3,06	1	13	2	3	5

P(U-Mann Whitney) = 0,241

El tamaño de las lesiones en la anatomía fue mayor en los pacientes con recidiva en el seguimiento, siendo el diámetro mínimo de 17,5mm y el máximo de 23,5mm. La diferencia

entre ambos grupos fue significativa, aunque el diámetro mínimo se halla en el límite de la significatividad (**tabla 41**).

Tabla 41. Tamaño de la lesión en la anatomía patológica vs. Recidiva seguimiento

Diámetro mínimo de la lesión (mm)		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Recidiva seguimiento	Si	8	21,25	15,32	8	55	10,5	17,5	25
	No	81	14,62	15,51	1	85	4,5	9	19
	TOTAL	89	15,21	15,52	1	85	5	10	21

P(U-Mann Whitney) = 0,053

Diámetro máximo de la lesión (mm)		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Recidiva seguimiento	Si	8	29,25	19,74	12	65	15	23,5	47,5
	No	81	17,64	15,54	1	85	7	12	23
	TOTAL	89	18,68	16,17	1	85	8	13	24,5

P(U-Mann Whitney) = 0,025

Valorando el tratamiento con radioiodo (**tabla 42**), se observó que la tasa de pacientes que habían recibido radioiodo previo fue mayor en los casos de recidiva en el seguimiento (62,5% vs 15,66%, $p=0,001$). La dosis de radioiodo administrada a los pacientes con recidiva fue superior, siendo significativa la dosis total acumulada y la dosis postoperatoria (**tabla 43**).

Tabla 42. Tratamiento con radioiodo vs. Recidiva seguimiento

Tratamiento radioiodo	Recidiva seguimiento				TOTAL		p-valor
	Si		No				
	N	%	N	%	N	%	
Radioiodo previo	5	62,50%	13	15,66%	18	19,78%	0,001
Radioiodo postoperatorio	4	50,00%	67	80,72%	71	78,02%	0,045

Tabla 43. Dosis radioiodo acumulada, previo y postoperatorio vs. Recidiva seguimiento

Dosis radioiodo acumulada (mCi)		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Recidiva seguimiento	Si	7	585,71	289,53	200	1020	270	650	810
	No	69	183,58	126,44	100	580	100	120	210
	TOTAL	76	220,61	186,82	100	1020	120	120	242,5

P(U-Mann Whitney) <0,001

Dosis radioiodo previo (mCi)		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Recidiva seguimiento	Si	5	520	374,97	150	1020	210	350	915
	No	13	279,77	128,33	100	520	175	270	385
	TOTAL	18	345,5	238,67	100	1020	187,5	285	427,5

P(U-Mann Whitney) = 0,235

Dosis radioiodo postoperatorio (mCi)		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Recidiva seguimiento	Si	4	375	150	200	500	225	400	500
	No	67	134,77	47,93	100	300	100	120	150
	TOTAL	71	148,31	79,01	100	500	100	120	150

P(U-Mann Whitney) = 0,001

Como se mencionó previamente, dos pacientes recibieron tratamiento con sorafenib y el paciente con metástasis tiroidea de cáncer colorrectal recibió quimioterapia adyuvante.

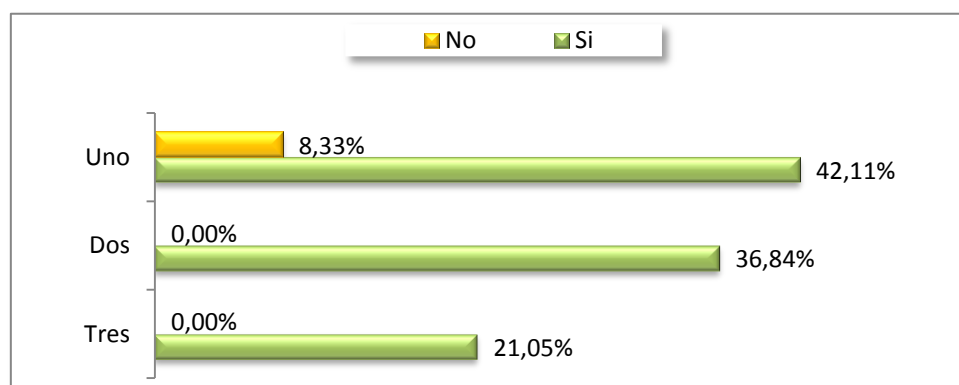
3. Análisis comparativo de los pacientes intervenidos por recidiva

De los 91 pacientes del estudio, un total de 19 se intervinieron por recidiva de CT. La proporción de hombres y mujeres fue similar en ambos grupos y tampoco se encontraron diferencias con respecto a la raza. La edad fue algo más joven entre los pacientes intervenidos por recidiva sin ser el resultado estadísticamente significativo (38 vs 48 años, $p=0,123$).

El tipo histológico más frecuente en la recidiva fue el CPT en el 94,74%, habiendo sólo un caso de recidiva por CMT. Uno de los pacientes correspondía a un MCPT de 8 mm, intratiroides, sin invasión vascular y que presentaba una adenopatía metastásica peritiroidea en la cirugía inicial. En el momento de nuestro estudio se practicó una linfadenectomía terapéutica hallando varias metástasis ganglionares en el compartimento central y lateral.

El número de cirugías previas realizadas a estos pacientes aparece reflejado en la **figura 21**. La mayoría fueron intervenidos en más de una ocasión, y hasta un 21,05% tuvieron tres cirugías previas ($p<0,001$). A parte de la tiroidectomía total, a un 63,13% de los pacientes se les había asociado linfadenectomía, siendo el resultado significativo ($p=0,007$). El 75% correspondían a linfadenectomías de tipo terapéutico.

Figura 21. Número de cirugías previas vs. Intervención por recidiva



Con respecto a la clasificación TNM (**tablas 44 y 45**), estos pacientes tenían una mayor proporción de tumores T4 (21,06% vs 4,29%), siendo el resultado significativo con una $p=0,01$. Además, todos eran N1 frente a un 18,57% de pacientes no intervenidos por recidiva ($p<0,001$). El 47,37% de los pacientes intervenidos por recidiva pertenecían a un estadio IV con

respecto al 5,71% de los pacientes no intervenidos por este motivo, con un resultado estadísticamente significativo ($p < 0,001$) (**figura 22**).

Tabla 44. Clasificación T del TNM vs. Intervención por recidiva

Clasificación TNM: T	Intervención por recidiva				Total	
	Si		No			
	N	%	N	%	N	%
T1-T3	15	78,94%	67	95,71%	82	92,13%
T4	4	21,06%	3	4,29%	7	7,87%
TOTAL	19	100,00%	70	100,00%	89	100,00%

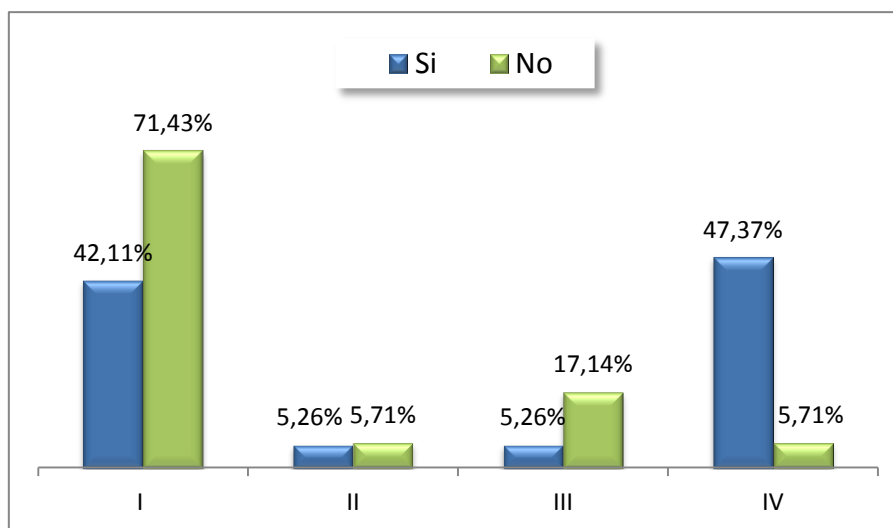
P(chi-cuadrado) = 0,010

Tabla 45. Clasificación N del TNM vs. Intervención por recidiva

Clasificación TNM: N	Intervención por recidiva				Total	
	Si		No			
	N	%	N	%	N	%
N0	0	0,00%	10	14,29%	10	11,24%
N1	19	100,00%	13	18,57%	32	35,96%
Nx	0	0,00%	47	67,14%	47	52,81%
TOTAL	19	100,00%	70	100,00%	89	100,00%

P(chi-cuadrado) < 0,001

Figura 22. Estadio TNM vs. Intervención por recidiva



Todos los pacientes intervenidos por recidiva tenían ecografía preoperatoria. No hubo diferencias significativas en ninguna característica hallada con esta técnica, salvo por la presencia de adenopatías sospechosas en el 78,95% de los pacientes intervenidos por recidiva con respecto al 14,49% de los no intervenidos por este motivo ($p < 0,001$). Además, el número de adenopatías sospechosas identificado con la ecografía preoperatoria también fue mayor en este grupo de pacientes ($p < 0,001$) (**figura 23**). Con respecto a la localización de las mismas no

se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, aunque hay que destacar que en un 93,33% de los pacientes intervenidos por recidiva se identificaron adenopatías sospechosas en el compartimento lateral (**tabla 46**).

Figura 23. Número de adenopatías en la ecografía preoperatoria vs. Intervención por recidiva

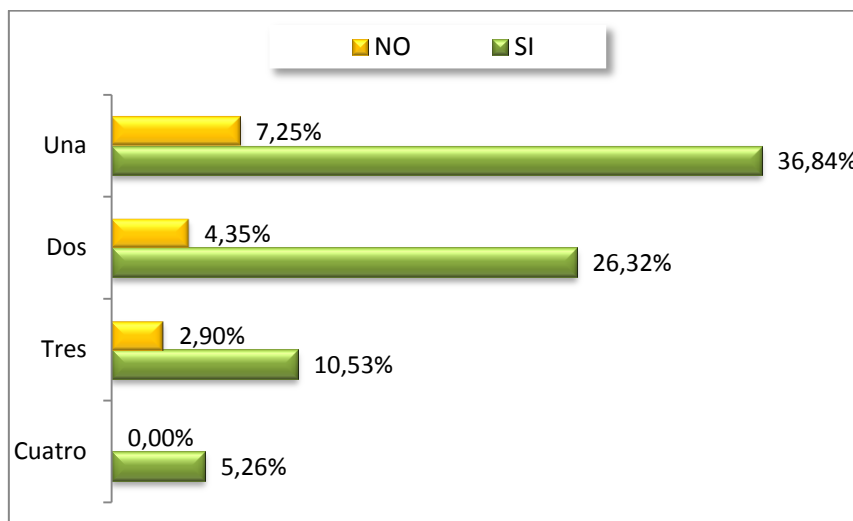


Tabla 46. Localización de las adenopatías en la ecografía preoperatoria vs. Intervención por recidiva

Localización adenopatías ecografía preoperatoria	Intervención por recidiva				TOTAL		p-valor
	Si		No				
	N	%	N	%	N	%	
Compartimento lateral	14	93,33%	7	70,00%	21	84,00%	0,119
Compartimento central	2	13,33%	3	30,00%	5	20,00%	0,307
Submandibular	4	26,67%	1	10,00%	5	20,00%	0,307
Supraclavicular	3	20,00%	0	0,00%	3	12,00%	0,132

La ecografía IOP se realizó en el 94,74% de los pacientes intervenidos por recidiva con respecto al 16,67% de aquellos pacientes no intervenidos por ese motivo ($p<0,001$). En el 100% de los casos intervenidos por recidiva se observaron adenopatías sospechosas en la ecografía IOP. Sin embargo, también se observaron en el 83,33% de pacientes no intervenidos por recidiva, no siendo los resultados estadísticamente significativos ($p=0,081$). Por otro lado, se hallaron con mayor frecuencia dos o tres adenopatías sospechosas con un resultado significativo ($p=0,026$) (**figura 24**). Al igual que con la ecografía preoperatoria, la localización de las adenopatías en la ecografía IOP no mostró diferencias significativas entre ambos grupos a excepción de la localización supraclavicular que se observó en el 29,41% de los pacientes intervenidos por recidiva ($p=0,039$). También cabe destacar que en el 76,47% de estos pacientes se identificaron adenopatías sospechosas en el compartimento lateral (**tabla 47**).

Figura 24. Número de adenopatías en la ecografía IOP vs. Intervención por recidiva

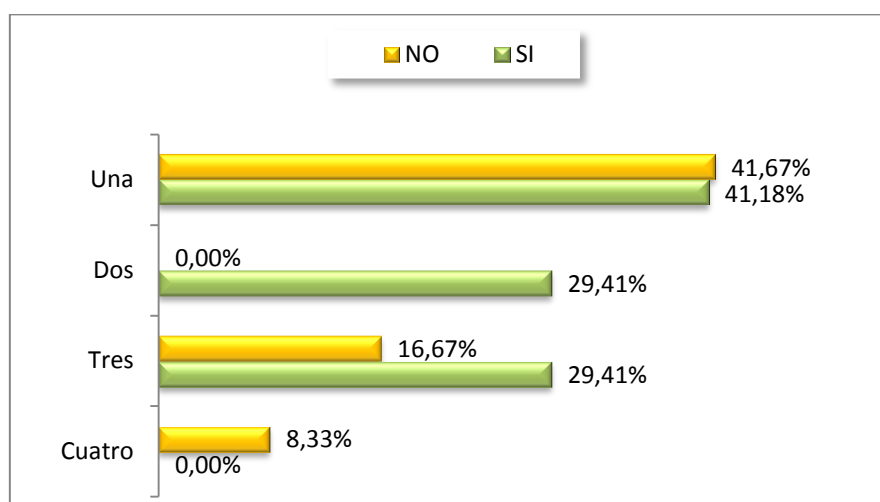


Tabla 47. Localización de las adenopatías en la ecografía IOP vs. Intervención por recidiva

Localización adenopatías ecografía IOP	Intervención por recidiva				TOTAL		p-valor
	Si		No				
	N	%	N	%	N	%	
Compartimento lateral	13	76,47%	6	50,00%	19	65,52%	0,140
Compartimento central	6	35,29%	4	33,33%	10	34,48%	0,913
Submandibular	4	23,53%	1	8,33%	5	17,24%	0,286
Supraclavicular	5	29,41%	0	0,00%	5	17,24%	0,039

Los tamaños de las lesiones en la ecografía preoperatoria e IOP no demostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

La PAAF se realizó en el 84,21% de los pacientes siendo positiva para el diagnóstico de recidiva en 11 de ellos (68,75%). Los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Al 42,11% de los pacientes intervenidos por recidiva se les realizó una linfadenectomía que fue en todos los casos de tipo terapéutica. Al resto de los pacientes se les realizó cirugía de rescate.

Un 21,05% (n=4) presentaron complicaciones postquirúrgicas. Hubo una parálisis del NLR temporal y otra permanente, un hipoparatiroidismo temporal, y un caso de infección de herida quirúrgica. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Entre los pacientes intervenidos por recidiva se observaron mayores factores de riesgo en la anatomía patológica (**tabla 48**). Aunque los resultados sólo fueron estadísticamente significativos en el caso de afectación extratiroidea (63,16% vs 19,44%, $p<0,001$), afectación de estructuras adyacentes (26,32% vs 4,17%, $p=0,002$), presencia de adenopatías positivas (100% vs 19,44%, $p<0,001$) y extensión extranodal (15,79% vs 0,00%, $p<0,001$).

Tabla 48. Características de la anatomía patológica vs. Intervención por recidiva

Características anatomía patológica	Intervención por recidiva				Total		p-valor
	Si		No				
	N	%	N	%	N	%	
Factor de riesgo presente*	16	84,21%	49	68,06%	65	71,43%	0,166
Multifocalidad	10	52,63%	24	33,33%	34	37,36%	0,122
Invasión linfovascular	4	21,05%	9	12,50%	13	14,29%	0,343
Invasión capsular	1	5,26%	14	19,44%	15	16,48%	0,138
Afectación extratiroidea	12	63,16%	14	19,44%	26	28,57%	0,000
Afectación estructuras adyacentes	5	26,32%	3	4,17%	8	8,70%	0,002
Subtipo histológico agresivo	6	31,58%	14	19,44%	20	21,98%	0,256
Afectación márgenes de resección	3	15,79%	5	6,94%	8	8,79%	0,226
Tumor compatible con microcarcinoma	1	5,26%	25	34,72%	26	28,57%	0,011
Microcarcinoma asociado al tumor primario	7	36,84%	12	16,67%	19	20,88%	0,054
Presencia de adenopatías positivas	19	100,00%	14	19,44%	33	36,26%	0,000
Extensión extranodal	3	15,79%	0	0,00%	3	3,30%	0,000

*presencia de al menos una de las siguientes variables: invasión linfovascular, invasión capsular, afectación extratiroidea, afectación estructuras adyacentes, subtipo histológico agresivo, afectación márgenes de resección, presencia de adenopatías positivas.

El número de ganglios extraídos y el número de ganglios positivos en la anatomía patológica fue similar en ambos grupos, no observando tampoco diferencias significativas con respecto al tamaño de las lesiones.

Excepto el paciente intervenido por recidiva secundaria a CMT, todos habían recibido radioyodo previo. A 13 (68,42%) de estos pacientes también se les administró radioyodo postoperatorio. Así mismo, las dosis administradas fueron mayores con un resultado estadísticamente significativo para las dosis acumulada y postoperatoria (**tabla 49**).

Tabla 49. Dosis radioyodo acumulada y postoperatoria vs. Intervención por recidiva

Dosis radioyodo acumulada (mCi)		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Intervención por recidiva	Si	18	486,5	204,93	200	1020	357,5	453,4	597,5
	No	58	138,10	64,41	100	500	100	120	150
	TOTAL	76	220,61	186,82	100	1020	120	120	242,5

P(U-Mann Whitney) < 0,001

Dosis radioyodo postoperatorio (mCi)		N	MEAN	STD	MIN.	MAX.	Q1	MEDIAN	Q3
Intervención por recidiva	Si	13	193,84	118,14	100	500	120	150	290
	No	58	138,10	64,41	100	500	100	120	150
	TOTAL	71	148,31	79,01	100	500	100	120	150

P(U-Mann Whitney) = 0,029

Como se ha mencionado previamente, un paciente recibió tratamiento con sorafenib debido a la presencia de recidiva cervical en el período de seguimiento inoperable y resistente a radioiodo.

4. Análisis multivariante

4.1. REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA CARACTERIZAR PACIENTES CON Y SIN ECOGRAFÍA INTRAOPERATORIA

Mediante regresión logística se analizaron los pacientes con y sin ecografía IOP con el objetivo de describir, en función de una serie de factores, cómo eran los pacientes a los que se realizó la misma.

Se consideró como variable dependiente la realización de la ecografía IOP y como variables independientes aquellas estadísticamente significativas en las comparaciones realizadas previamente.

A continuación exponemos el OR de los diferentes factores del modelo final (donde sólo se incluyen variables significativas), así como los diferentes estadísticos y pruebas del modelo para la validación del mismo. Para validar el modelo se estudió la calibración y el poder discriminatorio de las estimaciones obtenidas. El análisis de la calibración del modelo se realizó mediante el estadístico de Hosmer-Lemeshow. El poder discriminatorio se evaluó mediante el área bajo la curva ROC obtenida analizando la probabilidad del valor pronosticado por el modelo multivariable.

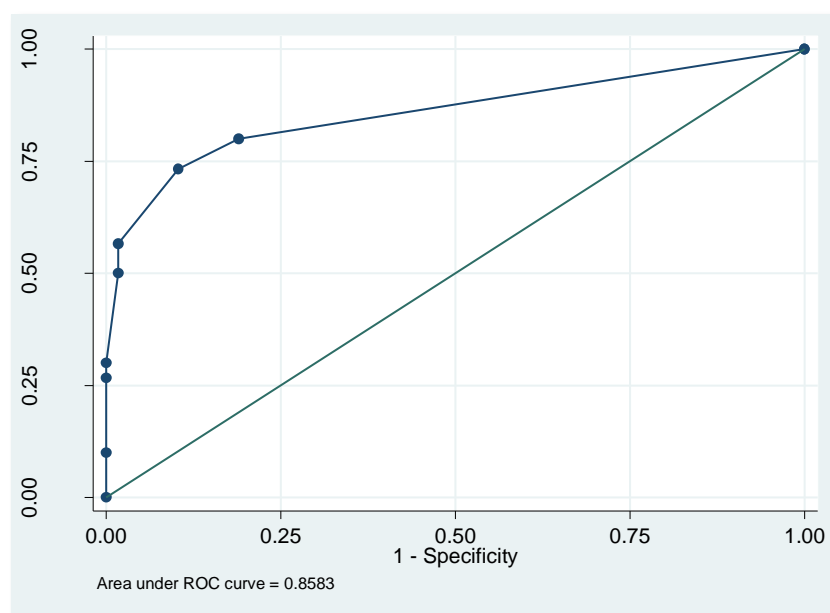
Las variables significativas se exponen en la **tabla 50**. Entre estas, se observó que la presencia de cirugías previas tenía una probabilidad 6,5 veces mayor para la realización de la ecografía IOP, así como, la presencia de adenopatías sospechosas en la ecografía preoperatoria tenía una probabilidad casi 9 veces mayor.

Tabla 50. Odds Ratios del modelo de regresión logística

Parameter Estimates and Wald Confidence Intervals				
Parameter	Estimate	95% Confidence Limits		p-valor
Nº cirugías previas	6,47	2,21	18,97	0,001
Adenopatías sospechosas en ecografía preoperatoria	Si 8,96	2,45	32,78	0,001

El contraste de Hosmer-Lemeshow demostró un valor de $p=0,944$, que al ser mayor de 0,05 nos indicó que el modelo estaba bien calibrado. Además la curva ROC nos aportó un área bajo la curva de 0,8583 que al estar próximo a la unidad nos indicó que el modelo discriminaba bien (**figura 25**).

Figura 25. Curva ROC del modelo regresión logística



4.2. SEGUIMIENTO Y RECIDIVA

El tiempo mediano de seguimiento fue de 22 meses (Intervalo intercuartílico: 8-43). En los casos con ecografía IOP el seguimiento fue de 15,5 meses (6,75-23,5) y sin ecografía de 37 meses (13,5-50,5), siendo la diferencia significativa ($p=0,004$).

El 90,11% ($n=82$) de los pacientes estaban libres de enfermedad en el momento de la última revisión. Sin embargo, el 8,79% ($n=8$) presentaron recidiva durante el período de seguimiento. Se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, con el hallazgo de una mayor tasa de recidiva y una menor tasa de remisión de la enfermedad en los pacientes con ecografía IOP (**tabla 51**).

Tabla 51. Seguimiento vs. Ecografía IOP

Seguimiento	Ecografía IOP				TOTAL		p-valor
	Si		No				
	N	%	N	%	N	%	
Remisión de la enfermedad	23	76,67%	59	96,72%	82	90,11%	0,003
Recidiva	6	20,00%	2	3,28%	8	8,79%	0,008

El tiempo mediano hasta la aparición de la recidiva fue de 8 meses (Intervalo intercuartílico: 5,5-16). En el caso de los pacientes con ecografía IOP el tiempo hasta su aparición fue de 6 meses (Intervalo intercuartílico: 5-12), a diferencia de en el grupo sin ecografía que fue de 29 meses (Intervalo intercuartílico: 20-38). Los resultados entre ambos grupos fueron estadísticamente significativos con un valor de $p=0,003$. Como se mencionó previamente, todas las recidivas ocurrieron a nivel locorregional cervical y en dos casos tuvieron asociadas metástasis pulmonares.

4.3. REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA CARACTERIZAR PACIENTES CON Y SIN RECIDIVA

Considerando la recidiva como variable dependiente, se estudió la relación de la ecografía IOP ajustada a unas variables de confusión que podrían haber influido en la aparición de la recidiva.

Se realizó el análisis multivariante mediante regresión logística binaria con el método de *forward conditional*. Se introdujo como variable dependiente la presencia de recidiva, y como variables independientes la ecografía IOP y otros factores relacionados con la recidiva que podrían tener una implicación en la misma clínicamente plausible.

Al igual que en el caso anterior, para validar el modelo se estudió la calibración y el poder discriminatorio de las estimaciones obtenidas. El análisis de la calibración del modelo se realizó mediante el estadístico de Hosmer-Lemeshow y el poder discriminatorio mediante el área bajo la curva ROC obtenida analizando la probabilidad del valor pronosticado por el modelo multivariable.

Los resultados del modelo multivariable se presentaron crudos, ajustados y en forma de OR (intervalo de confianza del 95%).

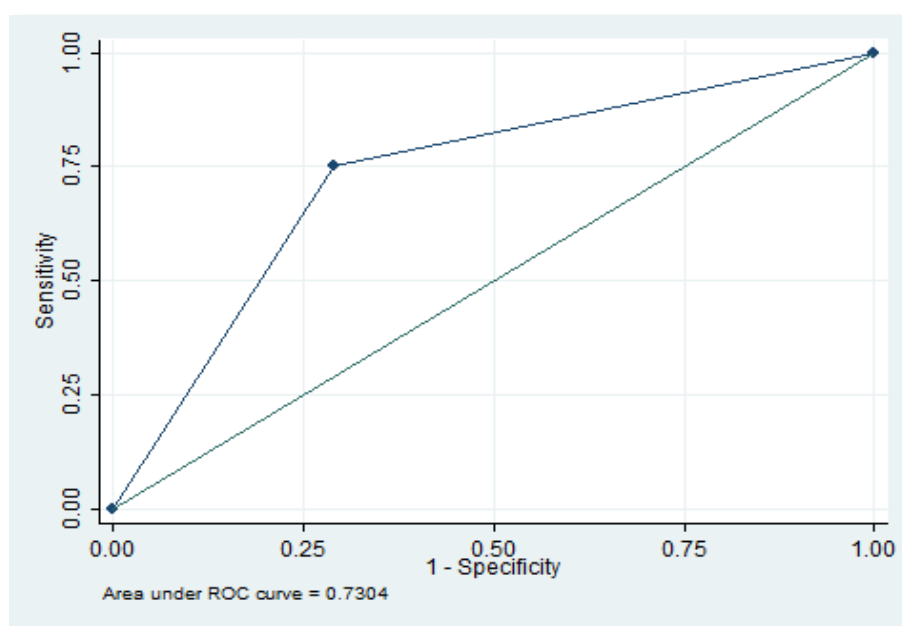
Los pacientes con ecografía IOP presentaron una probabilidad de recidiva en el seguimiento 7,37 veces mayor que los pacientes a los que no se realizó dicho procedimiento (**tabla 52**).

El modelo de Hosmer Lemeshow tenían un valor de $p=0,168$ y el área bajo la curva ROC fue de 0,7304 (**figura 26**). Esto demostró que el modelo estaba bien calibrado y que también discriminaba adecuadamente.

Tabla 52. Odds Ratios del modelo crudo de regresión logística

Parameter Estimates and Wald Confidence Intervals					
Parameter		Estimate	95% Confidence Limits		p-valor
Ecografía IOP	Si	7,375	1,38	39,14	0,019

Figura 26. Curva ROC del modelo crudo



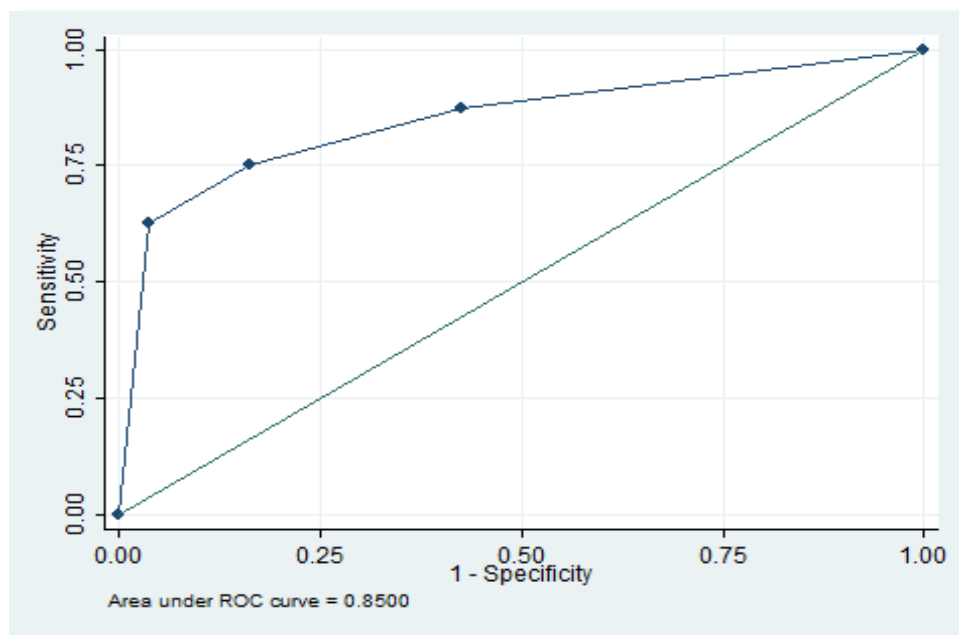
Al ajustar el modelo en función de las variables de confusión, es decir, aquellas variables que han influido en la aparición de la recidiva en un análisis previo de relaciones y que no presentaron problemas de multicolinealidad entre ellas (*número de cirugías previas, tratamiento con yodo radiactivo, adenopatías sospechosas en la ecografía preoperatoria y subtipo histológico agresivo*), observamos que la recidiva se relacionó con los pacientes a los que se realizó ecografía IOP y también con los que tenían un subtipo histológico agresivo (**tabla 53**).

En este modelo la p-valor de Hosmer Lemeshow fue de 0,266 y el área bajo la curva ROC de 0,8500 (**figura 27**). Por lo tanto, el modelo estaba igualmente bien calibrado y discriminaba adecuadamente.

Tabla 53. Odds Ratios del modelo ajustado de regresión logística

Parameter Estimates and Wald Confidence Intervals					
Parameter		Estimate	95% Confidence Limits		p-valor
Ecografía IOP	Si	7,375	1,22	48,39	0,029
Nº cirugías previas		1,14	0,28	4,58	0,844
Tratamiento con yodo radiactivo	Si	1,45	0,04	47,73	0,835
Adenopatías sospechosas en ecografía preoperatoria	Si	3,42	0,24	48,67	0,364
Subtipo histológico agresivo	Si	16,66	2,71	102,15	0,002

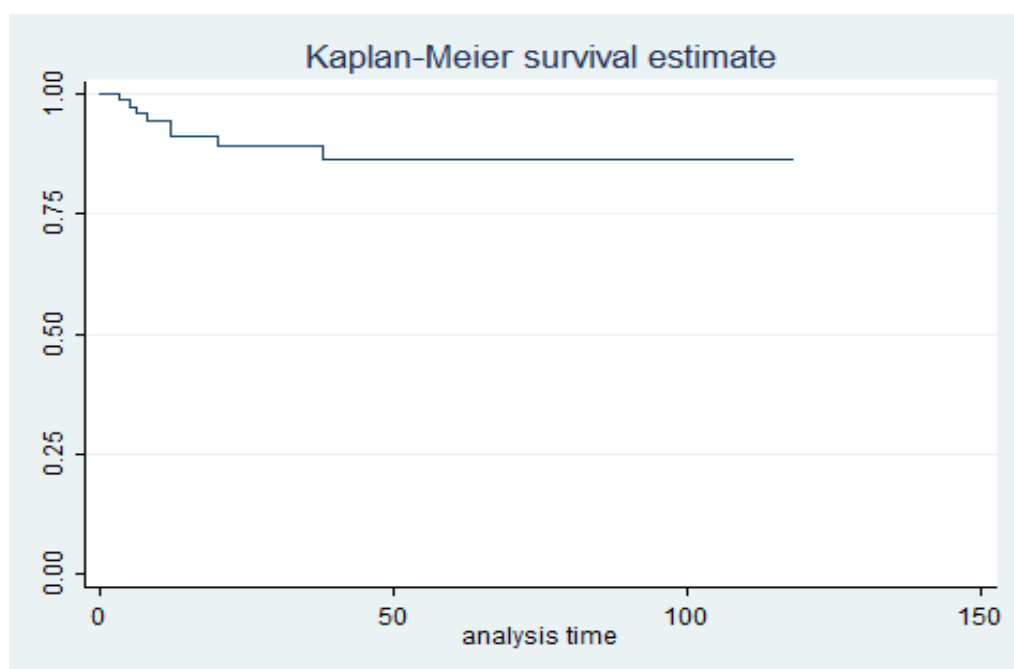
Figura 27. Curva ROC del modelo ajustado



4.4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

El tiempo mediano de supervivencia libre de enfermedad fue de 20 meses (Intervalo intercuartílico: 6-41 meses). En la **figura 28** se refleja la probabilidad de supervivencia en todos los pacientes según la estimación realizada por el método de Kaplan-Meier.

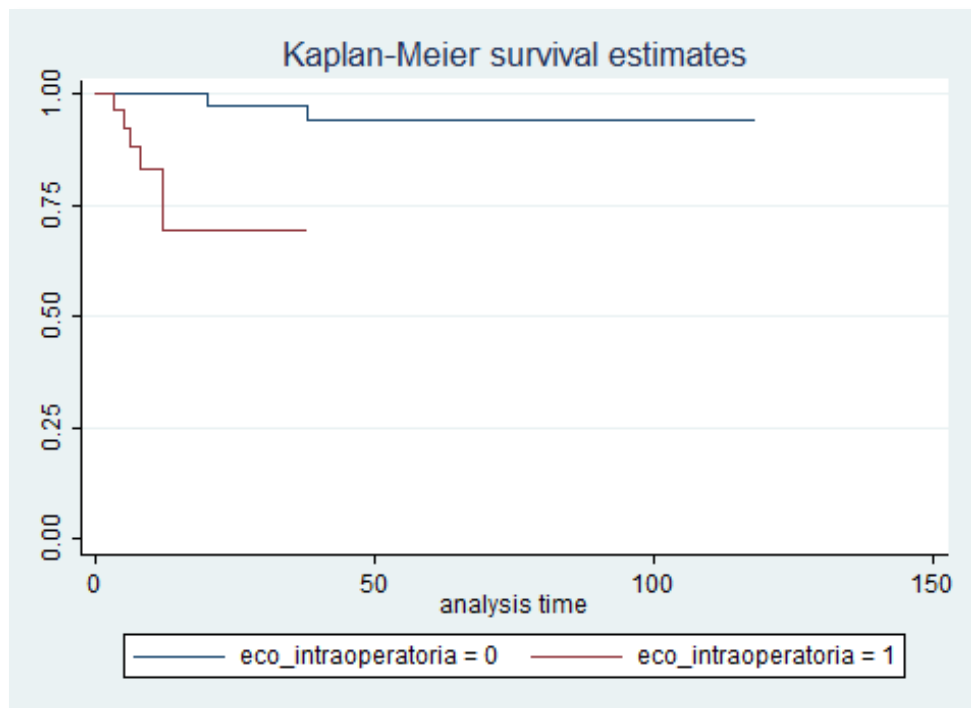
Figura 28. Estimación Kaplan Meier de la supervivencia libre de enfermedad



En los pacientes con ecografía IOP la supervivencia libre de enfermedad tenía una mediana de 8 meses (Intervalo intercuartílico: 5-19), siendo inferior a los 36 meses (Intervalo intercuartílico: 13,5-49,5) observados en aquellos pacientes en los que no se empleó la ecografía IOP. Los resultados fueron estadísticamente significativos con una $p < 0,001$ (figura 29).

Al comparar ambas curvas de supervivencia mediante el test de log-rank (compara grupos de curvas de supervivencia) y el test de Wilcoxon (similar al anterior pero para curvas no maduras, es decir, donde no se ha alcanzado el 50% de los eventos), se obtuvo en ambos un valor de $p < 0,001$. Esto indica que los pacientes a los que se realizó la ecografía IOP tenían una supervivencia libre de enfermedad mucho menor que los pacientes a los que no se realizó dicho procedimiento.

Figura 29. Estimación Kaplan Meier de la supervivencia libre de enfermedad en ambos grupos



V. DISCUSIÓN

El cáncer de tiroides es el más frecuente de los cánceres endocrinos. Su incidencia está aumentando a nivel mundial principalmente a expensas del cáncer papilar de pequeño tamaño. Según el estudio GLOBOCAN de 2012, la incidencia de nuevos casos de cáncer de tiroides en nuestro país para ese año fue de 2.059 casos (6), y la prevista para el año 2015 es de 1.959 (7). Aproximadamente la incidencia en nuestro país es de 9 (2-20) casos /100.000 habitantes/año. Teniendo en cuenta el área de población que corresponde al Hospital de Getafe, la incidencia de cáncer de tiroides observada en nuestro centro es de 7,14 casos/100.000 habitantes/año.

A pesar de que el cáncer diferenciado de tiroides generalmente tiene buen pronóstico, el número total de fallecidos por cáncer de tiroides en nuestro país en 2012 fue de 286 casos (0,3%) (6). En nuestro centro la mortalidad por cáncer de tiroides es aproximadamente del 1,3% (es más alta debido a que se incluyen pacientes de otros centros derivados a nuestro hospital para la administración de radioiodo).

El porcentaje de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en nuestra serie es del 95,6%, de los cuales un 85,71% corresponden a cáncer papilar y el 9,89% restante a cáncer folicular. Estos datos coinciden con los publicados en 2014 por la SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program), aunque nuestro porcentaje de cáncer papilar es algo superior a lo descrito del 70-80%(2).

El resto de neoplasias malignas tiroideas corresponden a una menor proporción de pacientes. Así pues, se observa en nuestra serie un 2,2% de casos de cáncer medular, siendo un resultado inferior a los porcentajes descritos en la literatura del 4-10% (2). Aunque en general las metástasis al tiroides son infrecuentes, pueden corresponder al 1,4-3% de la patología maligna tiroidea, coincidiendo con el 1,1% hallado en nuestra serie (22).

De los 91 pacientes de nuestra serie, todos tenían algún tipo de patología maligna tiroidea a excepción de un paciente que tenía un bocio multinodular. Este paciente no se excluyó del estudio por el hecho de que tanto las imágenes de la ecografía preoperatoria como las de la ecografía intraoperatoria mostraban nódulos sospechosos de malignidad y una adenopatía sospechosa yugulocarotídea izquierda. La PAAF del nódulo fue de proliferación folicular y la de la adenopatía sospechosa fue no diagnóstica. Ante estos hallazgos se decidió realizar una tiroidectomía total y la biopsia guiada con ecografía intraoperatoria del ganglio sospechoso. Finalmente no se confirmó en la anatomía patológica ningún dato de malignidad. Por lo tanto, este caso supone un falso positivo de la técnica y nos pareció interesante tenerlo en cuenta en el estudio.

En función de los datos sociodemográficos publicados por la SEER, coincide en nuestra serie el predominio del sexo femenino y de edad al diagnóstico en la 4ª década de la vida (2).

En lo relativo a otros aspectos sociodemográficos, no se ha descrito en la literatura un predominio de cáncer de tiroides en función de la raza. El 18,68% de nuestros pacientes pertenecían a la raza no caucásica, entre los cuales la mayoría provenían de países de América del Sur. Esto se puede explicar por la mayor prevalencia de esta población en nuestra área. Según nuestra experiencia y los datos obtenidos en nuestro estudio, estos pacientes tenían tumores más agresivos y presentaron mayores factores de riesgo de recidiva que los pacientes caucásicos. Entre estos factores de riesgo destacó una edad más joven (39 vs 48 años, $p=0,014$), un mayor porcentaje de afectación extratiroidea (64,71% vs 20,27%, $p<0,001$), de afectación de estructuras adyacentes (23,53% vs 5,41%, $p=0,017$), de adenopatías metastásicas (70,59% vs 28,38%, $p=0,001$) y de extensión extranodal (17,65% vs 0,00%, $p<0,001$). A pesar de ello, no se consiguió demostrar una mayor tasa de recidivas en el seguimiento (12,5% vs 19,28%, $p=0,639$), aunque hay que tener en cuenta que una mayor proporción de estos pacientes recibió tratamiento adyuvante con radioyodo (100% vs 79,73%, $p=0,042$).

Como posibles factores etiológicos se ha descrito un aumento del riesgo de cáncer de tiroides en pacientes con antecedentes familiares de esta patología (9). En nuestra serie tan sólo se observó un 4% de pacientes con antecedentes familiares de cáncer diferenciado y de cáncer medular (ninguno de estos formaba parte de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple). La exposición a radiaciones ionizantes es uno de los factores que se ha relacionado ampliamente con un mayor riesgo de padecer cáncer papilar de tiroides (10). Sin embargo, en nuestro estudio tan sólo un paciente con cáncer papilar tenía antecedentes de radioterapia cervical previa por un carcinoma de cavum.

Tanto el cáncer diferenciado como el cáncer medular de tiroides se manifiestan más frecuentemente en forma de nódulo tiroideo palpable. Esto corresponde con nuestros resultados en los que la forma más frecuente de presentación fue el nódulo tiroideo palpable en el 34,07% de los pacientes. Aunque se ha descrito que hasta un 5-10% de los pacientes con cáncer papilar se diagnostican por el hallazgo de una adenopatía palpable en ausencia de lesión tiroidea (14), en nuestro caso este porcentaje fue tan sólo del 1,64%. El 17,58% se presentaron como un hallazgo incidental en pruebas de imagen realizadas por otro motivo. En el 28,57% la forma de presentación fue como un microcarcinoma papilar de tiroides hallado en la pieza de anatomía patológica, estando este último porcentaje dentro del rango publicado en la literatura del 30% (26). Por último, ninguno de nuestros pacientes presentó metástasis a distancia al momento del diagnóstico.

Aunque ya se ha comentado previamente que el cáncer diferenciado de tiroides tiene buen pronóstico, uno de los factores más importantes que puede condicionar una evolución desfavorable es la persistencia de la enfermedad o la recidiva después del tratamiento inicial. Sin embargo, incluso ante la presencia de recidiva, el curso clínico de la enfermedad es indolente, por lo que se pueden valorar distintas opciones terapéuticas ante la presencia de una recidiva asintomática de pequeño tamaño en ausencia de otros factores de riesgo. En los casos de recidiva en los que se establece la indicación quirúrgica, lo fundamental es que se consiga la exéresis completa de la misma evitando la lesión de los nervios laríngeos recurrentes o de las paratiroides. En estos campos ya intervenidos previamente se observa una dificultad añadida que corresponde a la mayor fibrosis de los tejidos y a la distorsión de la anatomía normal. Hasta ahora el método utilizado para la localización de las recidivas ha sido la habilidad del cirujano en la palpación de la lesión. No obstante, en la actualidad son varios los artículos publicados en los que se describe la utilidad de la ecografía intraoperatoria en la localización de las recidivas cervicales y en los que la definen como el método más sensible para la detección intraoperatoria de las metástasis ganglionares (182-186,188). Por todos estos motivos, hemos propuesto en este estudio el uso de la ecografía intraoperatoria como método para conseguir una cirugía primaria y de las recidivas cervicales lo más completa posible, facilitando la localización de las lesiones no palpables y sin aumentar la morbilidad operatoria (principalmente en el caso de las recidivas).

La ecografía intraoperatoria se realizó en el 33% (n=30) de los 91 pacientes que formaban parte del estudio. Esta técnica, empleada en la cirugía del tiroides, fue descrita inicialmente por Desai et al en 2001 para la localización de una recidiva cervical no hallada durante la disección quirúrgica (183). Desde entonces son múltiples los artículos que han descrito la mayor utilidad de este procedimiento en la localización de las recidivas cervicales, con tasas de éxito que varían del 54-100% según los autores (183-189,196). Se observa así en nuestra serie que la ecografía intraoperatoria se usa más en los pacientes con recidivas de cáncer de tiroides (60% vs 1,64%, $p=0,001$). Posteriormente, Karwowski et al y Lucchini et al describen su utilidad especialmente en la localización de lesiones no palpables y de pequeño tamaño (≤ 10 -20mm) (184-186). Podemos observar en nuestra serie que la ecografía intraoperatoria se emplea más en pacientes con una exploración cervical normal (60% vs 24,59%, $p<0,001$) y en pacientes con un tamaño de las lesiones en la ecografía preoperatoria inferior, siendo la mediana del diámetro máximo de la lesión de 16mm ($p=0,02$).

Otra utilidad de la ecografía intraoperatoria que se ha desarrollado con el paso del tiempo es la localización de adenopatías metastásicas no palpables en la cirugía primaria de pacientes sometidos a linfadenectomía por cáncer de tiroides. Son varios los autores que han publicado resultados favorables con su uso en este contexto (184, 197,198). Así por ejemplo, Agcaoglu et al identificaron un 16% adenopatías metastásicas que se habían pasado por alto durante la disección, estando localizadas principalmente en niveles con difícil acceso quirúrgico (197). En relación a esto, podemos observar en nuestro estudio que la ecografía intraoperatoria se realizó

principalmente en pacientes con una mayor tasa de adenopatías sospechosas identificadas en la ecografía preoperatoria (63,33% vs 10,34%, $p<0,001$) y en los pacientes sometidos a linfadenectomía cervical (50% vs 26,23%, $p=0,039$).

El 90% de los pacientes con ecografía intraoperatoria tenían un cáncer papilar de tiroides. Aparte de por la mayor incidencia de este tipo de tumor, este hecho se puede explicar porque la mayor parte de las recidivas y de los pacientes con adenopatías al diagnóstico correspondían a pacientes con cáncer papilar de tiroides.

Dado que la ecografía intraoperatoria se realizó con más frecuencia en pacientes con recidiva de cáncer de tiroides o que presentaron al diagnóstico adenopatías sospechosas, se observó que presentaban un estadio TNM más avanzado con respecto a los pacientes sin ecografía. Así pues, los pacientes con ecografía intraoperatoria tenían una tasa mayor de lesiones T4 (17,86% vs 3,28%, $p=0,03$) y N1 (82,14% vs 14,75%, $p<0,001$). En total, un 39,28% pertenecían a un estadio IV siendo los resultados estadísticamente significativos ($p<0,001$).

Un 63,33% de los pacientes a los que se realizó ecografía intraoperatoria tenían cirugías tiroideas previas, lo que se puede explicar por el hecho de que se realiza con más frecuencia en pacientes con recidivas de cáncer de tiroides. Según se comentó previamente y como describe Sippel et al (182) en 2009, las cirugías previas ocasionan la formación de fibrosis en el campo quirúrgico y distorsionan la anatomía normal lo que puede hacer muy complicada la identificación de las lesiones y que la cirugía sea infructuosa. Por este motivo en los pacientes de nuestra serie con cirugía previa se observa también un aumento en el uso de la ecografía intraoperatoria. Las cirugías previas realizadas en el grupo de ecografía intraoperatoria eran más agresivas. A la mayoría se les había realizado una tiroidectomía total (94,74% vs 16,67%, $p=0,001$) y/o una linfadenectomía cervical previa (63,36% vs 0,00%, $p=0,015$). Por otra parte, al 57,89% de estos pacientes se les había realizado dos o tres cirugías previas, siendo el resultado estadísticamente significativo ($p=0,045$) y similar a lo publicado en la literatura. El número medio de cirugías previas descrito por Sippel et al (182) con el uso de la ecografía intraoperatoria es de $2,6 \pm 0,5$ y según Harari et al es de 2 (rango: 1-5) (189).

Siguiendo las recomendaciones de las guías de la British Thyroid Association de 2014 (26) y de la American Thyroid Association de 2009 (29), en nuestra serie las pruebas preoperatorias realizadas con más frecuencia fueron la ecografía cervical en el 96,7% de los pacientes y la realización de la PAAF de las lesiones sospechosas en el 84,62% de los casos. El motivo de que no todos los pacientes tuvieran ecografía preoperatoria ($n=3$) puede ser debido a la pérdida de datos como consecuencia del carácter retrospectivo del estudio. Un aspecto importante es que todos los pacientes con ecografía intraoperatoria tenían también ecografía preoperatoria, lo que ha permitido comparar los resultados entre ambas pruebas. La importancia de esta comparación ya

fue descrita por Karwowski et al en 2002 (184). Al 90% de los pacientes con ecografía intraoperatoria se les realizó la PAAF de las lesiones sospechosas.

En el 62,34% de los pacientes la PAAF fue positiva para el diagnóstico de malignidad. Si se tienen en cuenta los casos en que la PAAF no confirmó el diagnóstico de malignidad (n=28), la ecografía intraoperatoria aportó la sospecha de malignidad en el 88,8% de estos pacientes, y la ecografía preoperatoria lo hizo en el 77,7% de los casos.

En nuestro estudio se observa un porcentaje bajo de laringoscopia preoperatoria (20,88%), aunque llega al 52% en los pacientes con cirugía tiroidea previa. La laringoscopia postoperatoria se realizó sólo en aquellos pacientes con sospecha de lesión del nervio laríngeo recurrente tras la cirugía. Esto contrasta con las indicaciones actuales de las Guías Británicas en las que se recomienda la realización de laringoscopia preoperatoria en todos los pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer de tiroides, e incluso, según las opiniones de expertos, se recomienda la laringoscopia postoperatoria en todos los pacientes sometidos a tiroidectomía total (26). El bajo porcentaje en su uso observado en nuestro estudio es debido a que nuestra serie es anterior a la publicación de dichas recomendaciones. Actualmente la laringoscopia ya está implantada en nuestro protocolo y se hace a todos los pacientes antes y después de la cirugía.

Con respecto a las características recogidas en la ecografía preoperatoria, se observa según Jabiev et al, que la combinación de hipoeogenicidad, bordes irregulares y microcalcificaciones tiene una fuerte correlación con la presencia de cáncer diferenciado de tiroides, y por tanto con un mayor riesgo de malignidad (177). Estas características forman parte de los criterios ecográficos de la American Association of Clinical Endocrinologists guidelines de 2006 y de los criterios de Kim publicados en 2010 para determinar la malignidad de un nódulo (26). Sin embargo, en nuestra serie no se observa en ningún paciente la combinación de esos tres factores.

Un aspecto importante es la detección de adenopatías sospechosas en la ecografía preoperatoria en un 28,41% de los pacientes, siendo este resultado similar a lo publicado en la literatura del 20-31% (163-165). El 84% de estas adenopatías están situadas en el compartimento lateral y tan sólo el 20% en el compartimento central, coincidiendo con lo publicado previamente por Leboulleux et al (179). Este autor refiere que la ecografía preoperatoria es más sensible en la detección de adenopatías sospechosas en el compartimento lateral que en el central, debido a que la presencia del tiroides impide la correcta visualización de estas últimas.

Una vez comparados los resultados de la ecografía preoperatoria e intraoperatoria, se observa que esta última aporta ventajas en cuanto a una mejor localización de las lesiones hasta en un 35,71% de los pacientes. También permite identificar con mayor precisión la infiltración de estructuras adyacentes como la tráquea o la musculatura pretiroidea, así como la identificación de nuevas adenopatías sospechosas y de un

mayor número de las mismas. Hasta en un 67,85% de los casos aporta nuevos hallazgos con respecto a la ecografía preoperatoria. Esta mejoría en los resultados obtenidos puede ser debida a la variabilidad interobservador entre los radiólogos que llevaron a cabo las ecografías, dado que no siempre fue el mismo radiólogo el que realizó la ecografía preoperatoria. Otro aspecto a tener en cuenta es el período de tiempo transcurrido entre ambas pruebas, durante el cual puede haber cambiado la situación clínica del paciente. También puede haber diferencias entre ambas pruebas como consecuencia de la mejor situación en la que se realiza la ecografía intraoperatoria con el paciente dormido y el cuello en hiperextensión forzada, e incluso por la mayor precisión del aparato de ecografía intraoperatoria.

La ecografía intraoperatoria permite identificar adenopatías sospechosas en 28 pacientes (93,33%). En nuestros resultados se observa que la precisión en el diagnóstico de dichas adenopatías como malignas es del 85,71%.

De los 30 pacientes en los que se pueden comparar ambas pruebas, se observa que la ecografía preoperatoria identifica adenopatías sospechosas en un menor porcentaje de pacientes (63,33%), sin embargo la precisión en el diagnóstico es del 94,73%.

En los casos en los que la ecografía preoperatoria no identifica adenopatías sospechosas, la ecografía intraoperatoria es capaz de hacerlo en el 81,81% de los pacientes. De estos, el 54,54% tiene adenopatías metastásicas en la anatomía patológica. Por lo tanto, la ecografía intraoperatoria permite identificar un 54,54% más de adenopatías metastásicas que la ecografía preoperatoria.

Teniendo en cuenta los pacientes intervenidos en nuestro estudio por recidiva de cáncer de tiroides, hay un 17,64% en los que se identifican adenopatías sospechosas en la ecografía intraoperatoria que no se hallan en la preoperatoria, y todos presentan metástasis ganglionares en la anatomía patológica.

Al comparar ambas pruebas en relación a la identificación de pacientes con adenopatías metastásicas, se observa que la sensibilidad de la ecografía intraoperatoria es del 100% con respecto al 75% de la ecografía preoperatoria. Sin embargo, la especificidad de la ecografía intraoperatoria es menor comparada con la ecografía preoperatoria (33,33% vs 83,33% respectivamente).

En nuestra serie se realizaron un total de 73,63% tiroidectomías totales, de las cuales el 19,78% se realizaron en dos tiempos quirúrgicos. En el 5,49% de los casos se realizó una hemitiroidectomía que no se completó a tiroidectomía total. En los casos intervenidos por recidiva de cáncer de tiroides se practicaron un total de 13,19% cirugías de rescate, realizándose en todos los casos la ecografía intraoperatoria (40% vs 0,00%, $p<0,001$). En el grupo de pacientes con ecografía intraoperatoria se practicaron más linfadenectomías (50% vs 26,23%, $p=0,039$), y se observó un mayor porcentaje de linfadenectomías terapéuticas con respecto al grupo de pacientes sin ecografía (73,33% vs 37,5%, $p<0,001$). El hecho de que en los pacientes con ecografía intraoperatoria se lleven a cabo más linfadenectomías, y de que la mayoría sean de tipo terapéutico, se puede explicar también por el mayor porcentaje de pacientes

intervenidos por recidiva en este grupo, y por tanto la necesidad de realizar cirugías más agresivas, así como por la presencia de una mayor proporción de pacientes con metástasis ganglionares al diagnóstico.

En nuestra serie el porcentaje de linfadenectomías profilácticas del compartimento central es del 15,38% (n=14). La mayoría se realizaron en pacientes sin ecografía intraoperatoria. El 35,71% tenían adenopatías metastásicas en la anatomía patológica, lo que entra dentro de lo descrito por Viola et al en 2015 en el que hallan un 50% de micrometástasis en los ganglios del compartimento central (94). Nuestra tasa de parálisis temporal del nervio laríngeo recurrente en este grupo de pacientes fue del 21,42%, muy superior al 5,2% descrito por el meta-análisis realizado por Shan et al (90), aunque posteriormente no hubo ninguna lesión del nervio de tipo permanente. El hipoparatiroidismo temporal fue del 28,57%, lo que es algo inferior a lo publicado por dichos autores del 31%. La tasa de hipoparatiroidismo permanente fue del 21,42%. Según la publicación de Viola et al se observa una mayor tasa de hipoparatiroidismo permanente en el grupo de pacientes con linfadenectomía profiláctica (19,4%), aunque sus cifras siguen siendo inferiores a las nuestras. Una explicación a la mayor tasa de parálisis temporal que presentan nuestros pacientes es el hecho de que habitualmente realizamos linfadenectomías profilácticas bilaterales, lo que ya ha sido descrito por varios autores como causa de un aumento en la tasa de complicaciones con respecto a los procedimientos unilaterales (91-93).

Para disminuir la tasa de lesiones del nervio laríngeo recurrente se ha implantado en el protocolo de actuación de nuestro hospital el uso de la monitorización nerviosa en todos los pacientes.

Se ha postulado que el uso de la ecografía intraoperatoria puede suponer una disminución del tiempo quirúrgico. Sopinski et al describen en su publicación una disminución del tiempo empleado hasta la localización de las recidivas, así como un menor tiempo quirúrgico total, sin embargo, este último resultado no fue estadísticamente significativo (187). En nuestro caso se ha observado que la realización de la ecografía intraoperatoria aumenta el tiempo quirúrgico una media de 15 minutos. El tiempo de duración de la ecografía intraoperatoria no se ha calculado de forma independiente de la cirugía dado el carácter retrospectivo del estudio. Por este motivo no se puede precisar con seguridad si el aumento del tiempo pueda ser debido sólo a la ecografía intraoperatoria. Por otro lado, este aumento de tiempo se puede explicar por el empleo de otros procedimientos concomitantes como la inyección de azul de metileno guiada con ecografía para facilitar la localización de lesión, o por el hecho de que repetimos la ecografía intraoperatoria al finalizar la cirugía para comprobar la ausencia de lesiones residuales.

El tiempo de retirada de los drenajes o la estancia hospitalaria es similar en pacientes con ecografía intraoperatoria y sin ella. Esto coincide con lo publicado por Sopinski et

al en el que no se hallan diferencias significativas en cuanto a la estancia hospitalaria (187).

Con respecto a la morbilidad de la cirugía se han descrito tasas de parálisis temporal del nervio laríngeo recurrente del 1-10% y permanente <5% tras la tiroidectomía total (26,100). En nuestros resultados se observa un 12,09% de parálisis temporal y un 2,2% de parálisis permanente. La mayor tasa de parálisis temporal con respecto a la literatura puede deberse a que en nuestros resultados se incluyen todo tipo de intervenciones y no sólo las tiroidectomías totales. La tasa de hipoparatiroidismo temporal en nuestra serie es del 15,38% lo que es bastante inferior al 30% publicado en la literatura (26). La tasa de hipoparatiroidismo permanente es del 9,89% estando dentro del rango descrito que varía del 0,4 al 33% tras la tiroidectomía total según algunos autores (200).

Aunque en la mayoría de artículos publicados no se han descrito complicaciones en los pacientes en los que se usa la ecografía intraoperatoria para la detección de recidivas de cáncer de tiroides (182-184,187,188), Harari et al describen un 3,7% de parálisis permanente del nervio laríngeo recurrente (189). Al igual que este último autor, en nuestro estudio se observa una mayor tasa de parálisis permanente en el grupo con ecografía intraoperatoria (6,67% vs 0,00%, $p=0,041$). Sin embargo, estos dos únicos casos no correspondían a recidivas de cáncer de tiroides si no a pacientes con cáncer papilar a los que se realizó linfadenectomía terapéutica y en los que la ecografía intraoperatoria se utilizó para confirmar la ausencia de metástasis ganglionares residuales tras la cirugía. Además en ambos se recuperó la movilidad de las cuerdas vocales tras sesiones de foniatría a los 9 y 12 meses de la intervención. Con la ecografía intraoperatoria no se observó ningún caso de hipoparatiroidismo permanente siendo el resultado estadísticamente significativo (0,00% vs 14,75%, $p=0,027$).

En los pacientes intervenidos por recidiva de cáncer de tiroides se midió la TG de forma preoperatoria y se comparó con los niveles postoperatorios. En todos los casos menos en uno se realizó la ecografía intraoperatoria observándose un descenso en los niveles en el 77,7% de los pacientes. En el 61,11 % de los casos los niveles de TG eran indetectables. Según Harari et al observan un descenso de la TG en el 62% de los pacientes, llegando a ser indetectable en el 42% de los casos (189). Por otro lado, Ahn et al refieren un descenso en los niveles de TG en el 87,5%, con niveles indetectables en el 43,8% (188).

Con respecto a los resultados de la anatomía patológica se observa que en los pacientes con ecografía intraoperatoria hay una mayor tasa de factores de riesgo histológicos. Son significativas la afectación extratiroidea (56,67% vs 14,75%, $p<0,001$) y la afectación de estructuras adyacentes (20% vs 3,28%, $p=0,008$), así como la presencia de adenopatías metastásicas (80% vs 14,75%, $p<0,001$). El tamaño de las lesiones en la anatomía patológica no demostró diferencias significativas entre ambos grupos. La mediana del tamaño en los casos en que se realizó la ecografía

intraoperatoria fue de 8-11mm, situándose según lo descrito por Ryan et al entre 7-27mm (196).

A diferencia de otros tipos de tumores en los que está establecido el número medio de ganglios que se deben extraer en la linfadenectomía y la relación entre el número de ganglios y el pronóstico, en el cáncer de tiroides no sucede así. En nuestra serie la media de ganglios extraídos es de 11,34, con una media de 4 ganglios positivos. No se observan diferencias en cuanto a los ganglios extraídos y el número de ganglios positivos con respecto a la realización o no de ecografía intraoperatoria. La media de ganglios positivos extraídos con la ecografía intraoperatoria en nuestra serie es de 3,4 (rango 1-13), siendo superior a lo descrito por Ahn et al de 1,25 (rango 1-2) (188), y por Sippel et al de $2,7 \pm 0,58$ (182). Sin embargo, es importante tener en cuenta que en nuestra serie se incluyen pacientes a los que se realiza ecografía intraoperatoria con recidivas o con cirugía primaria, a diferencia de los artículos descritos en los que tan sólo se incluyen pacientes con recidivas. Este hecho puede influir en el mayor número de adenopatías positivas extraídas en nuestro estudio.

El 78,02% de los pacientes reciben tratamiento adyuvante con radioyodo. Como es de esperar, los pacientes con ecografía intraoperatoria tienen mayor tasa de radioyodo previo (56,67% vs 1,64%, $p < 0,001$) siendo la media de la dosis previa de 300mCi. Además la dosis acumulada de radioyodo también es superior (370 vs 120mCi, $p < 0,001$). Harari et al describen una media de tratamientos previos con radioyodo de 1,51 (rango: 0-4) (189) y Karwowski et al refieren una dosis media de radioyodo previo superior a 200mCi (184).

En nuestra serie la tasa de recidivas en el período de seguimiento es del 8,79%, correspondiendo todos los pacientes menos uno a cáncer papilar de tiroides. Si sólo tenemos en cuenta el grupo de pacientes con cáncer papilar de tiroides, la tasa de recidivas es del 8,97%, lo que se sitúa entre el 5-20% descrito en la literatura (26). La tasa de recidivas fue mayor en el grupo en el que se empleó la ecografía intraoperatoria con un resultado estadísticamente significativo (75% vs 28,92%, $p = 0,008$).

El 62,5% de los pacientes que tienen recidiva en el seguimiento han sido intervenidos en el momento de nuestro estudio por una recidiva de cáncer de tiroides, siendo el resultado estadísticamente significativo (62,5% vs 16,87%, $p = 0,002$). Como es de esperar, la tasa de cirugías previas en este grupo también fue mayor (62,5% vs 24,1%, $p = 0,004$). A cuatro de ellos se les había realizado linfadenectomía terapéutica previa y un 50% tenían entre dos y tres cirugías previas con respecto al 8,43% de pacientes sin recidiva en el seguimiento ($p = 0,004$). Por todo ello, la tasa de cirugías de rescate realizadas fue mayor en este grupo (50% vs 9,64%, $p < 0,001$). Por último, un 71,44% de pacientes con recidiva en el seguimiento corresponden a un estadio IV con respecto al 9,75% de pacientes sin recidiva ($p = 0,040$).

Entre los factores de riesgo de recidiva descritos en la literatura se encuentran el sexo masculino y la edad menor de 45 años (29,136). Sin embargo en nuestro estudio se observa que en los pacientes con recidiva en el seguimiento hay predominio de

mujeres con respecto a varones (62,5% vs 37,5%, $p=0,121$) y la edad media es de 52,12 vs 47,09 años ($p=0,261$). Un mayor tamaño tumoral también se ha relacionado con el riesgo de recidiva (29,136), siendo similar a lo que se observa en nuestro estudio con un tamaño mediano de la lesión en la anatomía de 23,5mm vs 12mm ($p=0,025$). Otras características histológicas relacionadas con la recidiva son la invasión vascular y la extensión extratiroidea (136). En nuestros resultados se observa una mayor tasa de invasión linfovascular (37,5% vs 12,05%, $p=0,049$), y aunque la tasa de afectación extratiroidea es superior, los resultados no son estadísticamente significativos (50% vs 26,51%, $p=0,16$). Al igual que Kruijff et al (136), no hemos conseguido demostrar que la multifocalidad se asocie de forma significativa a las recidivas (50% vs 36,14%, $p=0,439$), aunque sí encontramos diferencias significativas con respecto al subtipo histológico agresivo (75% vs 16,87%, $p<0,001$).

Son varios los autores que han relacionado la presencia de adenopatías metastásicas con el riesgo de recidiva (29,77,78,136). Esto coincide con lo obtenido en nuestra serie en la que se observa un porcentaje de adenopatías positivas del 75% comparado con el 32,53% en los pacientes sin recidiva, siendo el resultado estadísticamente significativo ($p=0,017$).

Según Randolph et al y Leboulleux et al se ha observado que la tasa de recidiva es mayor al 20% cuando las adenopatías son clínicamente positivas (cN1), habiendo un número mayor a 5 adenopatías metastásicas, cuando el tamaño es mayor a 3cm o habiendo presencia de extensión extranodal (77,78). Analizando cada factor por separado observamos que la tasa de adenopatías cN1 identificadas en la ecografía preoperatoria es del 62,5% vs 25% con un resultado estadísticamente significativo ($p=0,025$). Por el contrario, en la ecografía intraoperatoria los resultados no son significativos (100% vs 91,67%, $p=0,504$). En el grupo de recidiva en el seguimiento se observó que la media de adenopatías metastásicas obtenidas en la anatomía patológica fue de $2,6 \pm 1,51$, sin encontrarse tampoco diferencias entre ambos grupos. En nuestro estudio no se determinó el tamaño de las adenopatías, debido fundamentalmente a la ausencia de dicho dato en la mayoría de informes de anatomía patológica. Tampoco se observó ningún caso de extensión extranodal en los pacientes con recidiva en el seguimiento (0,00% vs 3,61%, $p=0,585$). Por último se ha descrito asociación entre la presencia de metástasis a distancia al diagnóstico y una mayor tasa de recidivas (29,136), sin embargo, ninguno de nuestros pacientes presentaba metástasis al diagnóstico.

Según kruijff et al (136) la localización más frecuente de las recidivas es el compartimento lateral en un 67% de los casos con respecto al compartimento central en el 32%, siendo el resultado estadísticamente significativo ($p<0,01$). Esto coincide con nuestros resultados en los que el 75% de las recidivas halladas durante el seguimiento se observan en el compartimento lateral.

En los pacientes intervenidos por recidiva de cáncer papilar y que presentaron recidiva en el seguimiento ($n=5$), se observó que los niveles de TG no descendieron en 4 pacientes (22,2%) después de la intervención quirúrgica. Lo que puede suponer que

más que una recidiva propiamente dicha, se trate de una persistencia de la enfermedad. En estos 4 casos la recidiva o persistencia de la enfermedad apareció a nivel del compartimento lateral del cuello. Uno de los pacientes presentó la recidiva a los 12 meses de la cirugía inicial junto con una metástasis pulmonar menor de 1cm, se decidió mantener en observación dado que presentaba resistencia al radioyodo, la enfermedad permaneció estable hasta la fecha de la última revisión realizada. Otro paciente presentó la recidiva a los 3 meses de la cirugía, no siendo resecable quirúrgicamente y presentando resistencia al radioyodo, por lo que se administró tratamiento con sorafenib. Los otros dos casos presentaron la recidiva a los 6 y 5 meses de la cirugía inicial y precisaron una reintervención quirúrgica (llevada a cabo en otro centro), tras la cual, ambos tuvieron de nuevo recidiva a nivel cervical junto con la aparición de metástasis pulmonares.

Por último, en los pacientes con recidiva en el seguimiento se observa que la tasa de radioyodo previo administrado era mayor (62,5% vs 15,66%, $p=0,001$). A 4 pacientes se les administra radioyodo postoperatorio siendo las dosis administradas superiores a los pacientes sin recidiva (400 vs 120mCi, $p=0,001$). Igualmente se observa una dosis total acumulada superior y estadísticamente significativa (650 vs 120mCi, $p<0,001$). Parece por lo tanto que estos pacientes pueden tener mayor resistencia al tratamiento con radioyodo y un comportamiento más agresivo, lo que corresponde con el hecho de que dos de estos pacientes precisaron tratamiento con sorafenib por progresión de la enfermedad.

Dos pacientes de nuestra serie presentaron metástasis pulmonares en el seguimiento, lo que corresponde al 2,19%, cifra inferior a las tasas descritas en la literatura del 5-23% (26). Estos dos pacientes también presentaron recidiva locorregional al mismo tiempo.

Analizando los factores de riesgo de recidiva locorregional anteriormente descritos, se observan los siguientes resultados en los 19 pacientes intervenidos por recidiva de cáncer de tiroides: la proporción de mujeres es mayor (73,68% vs 26,32%, $p=0,261$) y la edad media es más joven (42,57 vs 48,95 años, $p=0,123$). No hay diferencias con respecto al tamaño tumoral en la anatomía patológica, aunque sí se observan diferencias significativas con respecto a la afectación extratiroidea (63,16% vs 19,44%, $p<0,001$) y a la afectación de estructuras adyacentes (26,32% vs 4,17%, $p=0,002$). Igualmente se observa en estos pacientes una mayor tasa de adenopatías metastásicas en la anatomía patológica (100% vs 19,44%, $p<0,001$). Si se tienen en cuenta los factores de riesgo descritos por Randolph et al y Leboulleux et al (77,78), se observa una tasa de adenopatías cN1 del 78,95% vs 14,49% ($p<0,001$) en la ecografía preoperatoria y del 100% vs 83,33% ($p=0,081$) en la ecografía intraoperatoria. Además el número de adenopatías sospechosas halladas con dichas pruebas de imagen también es superior en el grupo intervenido por recidiva de cáncer de tiroides, siendo los resultados significativos ($p<0,001$ en la ecografía preoperatoria y $p=0,026$ en la ecografía intraoperatoria). El número medio de adenopatías metastásicas obtenidas en la anatomía patológica es de $3,23 \pm 2,01$, sin ser los resultados estadísticamente

significativos. Por último, con respecto a la extensión extranodal, sí que se observan diferencias estadísticamente significativas (15,79% vs 0,00%, $p=0,001$).

Tan sólo un paciente (5,26%) de los que se intervinieron por recidiva de cáncer de tiroides correspondía en la anatomía patológica del tumor primario a un microcarcinoma papilar de tiroides de 8mm intratiroideo, sin invasión vascular y con una adenopatía peritiroidea metastásica. En el momento de nuestro estudio presentó recidiva ganglionar a nivel del compartimento lateral, por lo que se realizó una linfadenectomía terapéutica. El paciente permaneció libre de enfermedad hasta la fecha del último seguimiento. En la literatura se han descrito un 12,3-50% de metástasis ganglionares en pacientes con microcarcinoma papilar de tiroides y hasta un 3,8-20% de recidivas locorregionales (26).

Al igual que lo descrito previamente por Kruijff et al (136) y lo observado en nuestros pacientes con recidiva en el seguimiento, en los pacientes de nuestro estudio que se intervienen por recidiva hay una mayor tasa de las lesiones localizadas en el compartimento lateral. Así pues, en la ecografía preoperatoria la tasa de afectación del compartimento lateral es del 93,33%, y en la ecografía intraoperatoria es del 76,47%.

Al 63,16% de los pacientes intervenidos por recidiva se les realizó cirugía de rescate y al 42,11% linfadenectomía terapéutica. Como complicaciones postoperatorias observamos en nuestra serie un 5,26% de parálisis temporal y un 5,26% de parálisis permanente. Nuestras cifras de parálisis del nervio laríngeo recurrente tras cirugía de la recidiva cervical se sitúan dentro lo publicado en la literatura con el 3-15% para la parálisis temporal, y el 1-12% para la permanente (100). Hubo un solo caso de hipoparatiroidismo temporal y ninguno de hipoparatiroidismo permanente.

El análisis multivariante ha demostrado que la ecografía intraoperatoria se ha empleado en los casos con una enfermedad más agresiva. Por ejemplo, se ha realizado 6,5 veces más en los pacientes con cirugías previas o 9 veces más en los pacientes con adenopatías sospechosas en la ecografía preoperatoria.

El tiempo mediano de seguimiento es de 22 meses, siendo menor en el grupo de la ecografía intraoperatoria (15,5 vs 37 meses, $p=0,004$). La mayor tasa de recidiva y la menor tasa de remisión de la enfermedad se han encontrado en los pacientes con ecografía intraoperatoria. Mientras el tiempo mediano hasta la aparición de la recidiva ha sido de 8 meses, en el grupo con ecografía ha sido de 6 meses siendo los resultados estadísticamente significativos ($p=0,003$).

En el análisis multivariante se ha observado también que en los pacientes con ecografía intraoperatoria la probabilidad de recidiva es 7,37 veces superior a los pacientes en los que no se empleó dicho procedimiento. En este análisis se relacionó la mayor probabilidad de recidiva, no sólo con la realización de la ecografía intraoperatoria, sino también con la presencia de un subtipo histológico agresivo.

El tiempo mediano de supervivencia libre de enfermedad es de 20 meses. Sin embargo, en el grupo con ecografía intraoperatoria ha sido de 8 meses con respecto a 36 meses en el grupo en que no se realizó la misma ($p<0,001$).

Todo esto se puede interpretar por el hecho de que la ecografía intraoperatoria se realiza en los pacientes que tienen un enfermedad más agresiva, dado que la mayoría de los pacientes en los que se emplea dicho procedimiento son casos con recidivas de cáncer de tiroides o que ya presentan adenopatías sospechosas al diagnóstico, por lo que es de esperar que el curso clínico de este grupo de pacientes sea peor.

VI. CONCLUSIONES

1. La ecografía intraoperatoria se ha utilizado con mayor frecuencia en aquellos casos más agresivos, es decir, con mayores factores de riesgo histológico como la afectación extratiroidea, de estructuras adyacentes y la presencia de adenopatías metastásicas. Por este motivo se ha observado un mayor empleo de la misma en pacientes con un estadio IV según la clasificación de la TNM. En el análisis multivariante se ha demostrado que la ecografía intraoperatoria se usa más en aquellos pacientes con cirugía tiroidea previa y en los que tienen adenopatías sospechosas en la ecografía preoperatoria.
2. En el 60% de pacientes con una exploración cervical normal la ecografía intraoperatoria permite localizar la lesión (lesiones no palpables). También permite identificar lesiones tan pequeñas como 16mm de diámetro máximo.
3. La ecografía intraoperatoria se ha realizado en el 94,74% de los pacientes intervenidos por recidiva, realizando la exéresis completa de las lesiones sospechosas en todos los casos. Esto se comprobó con la ausencia de lesiones residuales en la ecografía intraoperatoria al finalizar la cirugía y al objetivar un descenso en los niveles de TG en el 77,7% de los casos, siendo los niveles indetectables en el 61,11% de los pacientes.
4. La ecografía intraoperatoria disminuye significativamente la tasa de hipoparatiroidismo permanente en nuestros pacientes.
5. No disminuye el tiempo quirúrgico ni la estancia media hospitalaria.
6. La ecografía intraoperatoria con respecto a la ecografía preoperatoria permite:
 - Una mejor localización de las lesiones en el 35,71% de los pacientes
 - Identificar nuevos hallazgos no encontrados en la ecografía preoperatoria en el 67,85% de los pacientes
 - Identifica la presencia de infiltración traqueal y/o de la musculatura pretiroidea en el 17,85% de los casos en que no se detecta con la ecografía preoperatoria
 - En un 50% de pacientes detecta mayor número de adenopatías sospechosas
 - Tiene una sensibilidad del 100% en la detección de adenopatías metastásicas con respecto al 75% de la ecografía preoperatoria
7. Con respecto a la histología de las lesiones extirpadas:
 - La ecografía intraoperatoria permite identificar adenopatías metastásicas en el 85,71% de los pacientes
 - Identifica un 54,54% más de adenopatías metastásicas en la anatomía patológica que la ecografía preoperatoria

- En los pacientes con recidiva de cáncer de tiroides, la ecografía intraoperatoria identifica un 17,64% de metástasis ganglionares no halladas con la ecografía preoperatoria
 - En los casos de PAAF no diagnóstica de malignidad aporta una tasa de sospecha de malignidad del 88,8% comparado con el 77,7% de la ecografía preoperatoria
8. Los enfermos en los que se ha realizado la ecografía intraoperatoria tienen de forma significativa mayor tasa de recidiva (20% vs 3,28%) y menor supervivencia libre de enfermedad (8 meses vs 36 meses) en el análisis multivariante. Esto se puede explicar por la mayor agresividad de la enfermedad en estos pacientes.
 9. Creemos que la ecografía intraoperatoria es una técnica útil en la cirugía tiroidea compleja, fundamentalmente en las recidivas, y que debe ser realizada por un ecografista experto en ecografía cervical.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63: 11-30.
- (2) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (Disponible en http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/).
- (3) Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006; 295:2164-7.
- (4) Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150:133-9.
- (5) Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003; 361: 501-11.
- (6) World Health Organisation (WHO). GLOBOCAN 2012 (Disponible en <http://globocan.iarc.fr>).
- (7) World Health Organisation (WHO). GLOBOCAN para 2015 en España (Disponible en http://www.ine.es/inebmenu/mnu_cifraspob.htm).
- (8) Sant M, Allemani C, Santaquilani M, et al. EUROCare-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 931-91.
- (9) Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 5307-12.
- (10) Mihailescu D, Schneider AB, Fogelfeld B. Pathogenesis of thyroid cancer. Wass JAH, Stewart PM. *Oxford textbook of Endocrinology and Diabetes*. 2nd Edition. New York; 2011;p 600-9.
- (11) Pettersson B, Adami HO, Wilander E, et al. Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958-1981, by histopathologic type. *Int J Cancer*. 1991; 48:28-33.
- (12) Goretzki PE, Gorelev V, Simon D, et al. Oncogenes in thyroid tumors. Clark, Duh, Kebebew. *Textbook of endocrine surgery*. 2nd Edition. Philadelphia; 2005;p 280-7.
- (13) Kebebew E. Thyroid oncogenesis. Clark, Duh, Kebebew. *Textbook of endocrine surgery*. 2nd Edition. Philadelphia; 2005;p 288-94.
- (14) Ponce JL. Cáncer de tiroides. Parrilla P, Landa JI. *Cirugía AEC. Manual de la Asociación Española de Cirujanos*. 2ª Edición. España; 2010; p 829-45.
- (15) Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, et al. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations. *Am J Clin Pathol*. 2003; 120: 71-7.
- (16) Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, et al. Ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21:3226-35.
- (17) Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, et al. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2012; 91: 274-86.
- (18) Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA* 2013; 309: 1493-501.
- (19) Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 42-50.

- (20) Marques AR, Espadinha C, Catarino AL, et al. Expression of PAX8-PPAR gamma 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:3947-52.
- (21) Pasiaka JL, Mack LA. Unusual thyroid cancers, lymphoma, and metastases to the thyroid. Clark, Duh, Kebebew. *Textbook of endocrine surgery.* 2nd Edition. Philadelphia; 2005;p 168-80.
- (22) Chung AY, Tran TB, Brumund KT, et al. Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. *Thyroid.* 2012; 22:258-68.
- (23) Lam KY, Lo CY. Metastatic tumors of the thyroid gland: a study of 79 cases in Chinese patients. *Arch Pathol Lab Med.* 1998; 122:37-41.
- (24) Hegerova L, Griebeler ML, Reynolds JP, et al. Metastasis to the thyroid gland: report of a large series from the Mayo Clinic. *Am J Clin Oncol.* 2013.
- (25) Papi G, Fadda G, Corsello SM, et al. Metastases to the thyroid gland: prevalence, clinicopathological aspects and prognosis: a 10-year experience. *Clin Endocrinol.* 2007; 66:565-71.
- (26) Perros P, Colley S, Boelaert K, et al. British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. *Clinical Endocrinology* 2014; 81: 1-122.
- (27) Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham Survey. *Clin Endocrinol.* 1977; 7:481-93.
- (28) Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 226-31.
- (29) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-214.
- (30) Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:1941-6.
- (31) Are C, Hsu JF, Ghossein RA, et al. Histological aggressiveness of fluorodeoxyglucose positron-emission tomogram (FDG-PET) detected incidental thyroid carcinomas. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: 3210-5.
- (32) Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154:787-803.
- (33) Papaleontiou M, Haymart MR. New insights in risk stratification of differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2014; 26: 1-7.
- (34) Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg.* 2004; 28: 498-501.
- (35) Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, et al. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8: 15-21.
- (36) Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, et al. Papillary microcarcinoma. *World J Surg.* 2008; 32: 747-53.

- (37)Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3411-7.
- (38)Bonavita JA, Mayo J, Babb J, et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *Am J Roentgenol.* 2009; 193: 207-13.
- (39)Mehra P, Verma AK. Thyroid cytopathology reporting by the Bethesda system: a two-year prospective study in an academic institution. *Patholog Res Int.* 2015; 1-11.
- (40)Alexander EK, Heering JP, Benson CB, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4924-7.
- (41)Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, et al. False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2004; 14: 207-15.
- (42)Franco C, Martínez V, Allamand JP, et al. Molecular markers in thyroid fine-needle aspiration biopsy: a prospective study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009; 17: 211-5.
- (43)McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, et al. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4cm in size. *Surgery* 2007; 142: 837-44.
- (44)Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR Jr, et al. Thyroid nodularity in children. *JAMA* 1975; 233: 1069-72.
- (45)Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, et al. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4644-8.
- (46)Arda IS, Yildirim S, Demirhan B, et al. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Arch Dis Child.* 2001; 85: 313-7.
- (47)Tan GH, Gharib H, Goellner JR, et al. Management of thyroid nodules in pregnancy. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 2317-20.
- (48)Mestman JH, Goodwin Tm, Montoro MM. Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995; 24: 41-71.
- (49)Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 2862-6.
- (50)Rosen IB, Korman M, Walfish PG. Thyroid nodular disease in pregnancy: current diagnosis and management. *Clin Obstet Gynecol.* 1997; 40: 81-9.
- (51)Wang TS, Dubner S, Szynter LA, et al. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130: 110-3.
- (52)Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, et al. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg.* 1998; 228: 320-30.
- (53)Friedman M, Pacella BL Jr. Total versus subtotal thyroidectomy. Arguments, approaches, and recommendations. *Otolaryngol Clin North Am.* 1990; 23: 413-27.
- (54)Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, et al. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 1997; 79: 2414-23.

- (55)Lin JD, Chao TC, Huang MJ, et al. Use of radioactive iodine for thyroid remnant ablation in well-differentiated thyroid carcinoma to replace thyroid reoperation. *Am J Clin Oncol.* 1998; 21: 77-81.
- (56)Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, et al. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis. *Surgery* 2001; 130: 921-30.
- (57)Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999; 9: 421-7.
- (58)Kim TH, Yang DS, Jung KY, et al. Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55: 1006-12.
- (59)Stulak JM, Grant CS, Farley DR, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg.* 2006; 141: 489-94.
- (60)Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 2003; 134:946-54.
- (61)Leboulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3590-4.
- (62)Boi F, Baghino G, Atzeni F, et al. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1364-9.
- (63)Jeong HS, Baek CH, Son YI, et al. Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 65: 402-7.
- (64)Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative assessment of thyroid nodules in an endemic goiter area. *Surgery* 2003; 133: 294-9.
- (65)Zbaren P, Becker M, Lang H. Pretherapeutic staging of hypopharyngeal carcinoma. Clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathologic evaluation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997; 123: 908-13.
- (66)Duren M, Yavuz N, Bukey Y, et al. Impact of initial surgical treatment on survival of patients with differentiated thyroid cancer: experience of an endocrine surgery center in an iodine-deficient region. *World J Surg.* 2000; 24: 1290-4.
- (67)Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *Thyroid. AJCC Cancer Staging Manual.* 7th edition. New York, NY: Springer; 2010; p 87-96.
- (68)Kupferman ME, Patterson M, Mandel SJ, et al. Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130: 857-60.
- (69)Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is "suspicious for follicular neoplasm". *Mayo Clin Proc.* 1997; 72: 913-6.
- (70)Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg.* 2002; 26: 879-85.

- (71) Pacini F, Elisei R, Capezzone M, et al. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low-and high-risk patients. *Thyroid* 2001; 11: 877-81.
- (72) Kim ES, Kim TY, Koh JM, et al. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61: 145-8.
- (73) Erdem E, Gulcelik MA, Kuru B, et al. Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2003; 29: 747-9.
- (74) Randolph GW, Daniels GH. Radioactive iodine lobe ablation as an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2002; 12: 989-96.
- (75) Chung YS, Kim JY, Bae JS, et al. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: results of therapeutic lymph node dissection. *Thyroid* 2009; 19: 241-6.
- (76) Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, et al. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008; 144: 1070-7.
- (77) Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 2012; 22: 1144-52.
- (78) Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 5723-9.
- (79) Howell GM, Nikiforova MN, Carty SE, et al. BRAF V600E mutation independently predicts central compartment lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20: 47-52.
- (80) Zhang L, Wei WJ, Ji QH, et al. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 1250-7.
- (81) Stack BC Jr, Ferris RL, Goldenberg D, et al. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22: 501-8.
- (82) Henry JF, Gramatica L, Denizot A, et al. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 1998; 383: 167-9.
- (83) Cheah WK, Arici C, Ituarte PH, et al. Complications of neck dissection for thyroid cancer. *World J Surg*. 2002; 26: 1013-6.
- (84) White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg*. 2007; 31: 895-904.
- (85) Tisell LE, Nilsson B, Molne J, et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg*. 1996; 20: 854-9.
- (86) Sywak M, Cornford L, Roach P, et al. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2006; 140: 1000-7.

- (87) Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Clinical significance of metastasis to the central compartment from papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg.* 2006; 30: 91-9.
- (88) Hughes DT, White ML, Miller BS, et al. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2010; 148: 1100-6.
- (89) Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg.* 2010; 34: 28-35.
- (90) Shan CX, Zhang W, Jiang DZ, et al. Routine central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2012; 122:797-804.
- (91) Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg.* 2007; 245: 604-10.
- (92) Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U, et al. Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 137: 654-8.
- (93) Lee YS, Kim SW, Kim SK, et al. Extent of routine central lymph node dissection with small papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2007; 31: 1954-9.
- (94) Viola D, Materazzi G, Valerio L, et al. Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 1316-24.
- (95) Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, et al. Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2cm: implications for radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 1162-7.
- (96) Alvarado R, Sywak MS, Delbridge L, et al. Central lymph node dissection as a secondary procedure for papillary thyroid cancer: is there added morbidity? *Surgery* 2009; 145:514-8.
- (97) Caron NR, Tan YY, Ogilvie JB, et al. Selective modified radical neck dissection for papillary thyroid cancer-Is level I, II and V dissection always necessary? *World J Surg.* 2006; 30: 833-40.
- (98) Koo BS, Seo ST, Lee GH, et al. Prophylactic lymphadenectomy of neck level II in clinically node positive papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1637-41.
- (99) Turanli S. Is the type of dissection in lateral neck metastasis for differentiated thyroid carcinoma important? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 136: 957-60.
- (100) Kim MK, Mandel SH, Baloch Z, et al. Morbidity following central compartment reoperation for recurrent or persistent thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130: 1214-6.
- (101) Randolph GW, Dralle H, International Intraoperative Monitoring Study Group, et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope* 2011; 121: S1-16.

- (102) Pisanu A, Porceddu G, Podda M, et al. Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy. *J Surg Res.* 2014; 188: 152-61.
- (103) Dralle H, Sekulla C, Haerting J, et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 2004; 136: 1310-22.
- (104) Kievit J, Bonsing BA, Songun I, et al. Occurrence and prevention of complications in thyroid surgery. Clark, Duh, Kebebew. *Textbook of endocrine surgery.* 2nd Edition. Philadelphia; 2005;p 207-15.
- (105) Weiss A, Lee KC, Brumund KT, et al. Risk factors for hematoma after thyroidectomy: results from the nationwide inpatient sample. *Surgery* 2014; 156: 399-404.
- (106) Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37: 419-35.
- (107) Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010; 20: 1341-9.
- (108) Papaleontiou M, Haymart MR. New insights in risk stratification of differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2014; 26: 1-7.
- (109) van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, et al. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy. *Surgery* 1992; 112: 1130-6.
- (110) Tala H, Tuttle RM. Contemporary post surgical management of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22: 419-29.
- (111) Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, et al. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18: 29-40.
- (112) Carty SE, Doherty GM, Inabnet 3rd WB, et al. American Thyroid Association statement on the essential elements of interdisciplinary communication of perioperative information for patients undergoing thyroid cancer surgery. *Thyroid* 2012; 22: 395-9.
- (113) Tuttle RM, Sabra MM. Selective use of RAI for ablation and adjuvant therapy after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: a practical approach to clinical decision making. *Oral Oncology* 2013; 49: 676-83.
- (114) Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:2754-63.
- (115) Robenshtok E, Grewal R, Fish S, et al. A low post-operative non-stimulated thyroglobulin does not exclude the presence of RAI avid metastatic foci in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid* 2013; 23: 436-42.
- (116) Elisei R, Viola D, Torregrossa L, et al. The BRAFV600E mutation is an independent poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 4390-8.

- (117) Barbesino G, Goldfarb M, Parangi S, et al. Thyroid lobe ablation with radioactive iodine as an alternative to completion thyroidectomy after hemithyroidectomy in patients with follicular thyroid carcinoma: long-term follow-up. *Thyroid* 2012; 22: 369-76.
- (118) Nixon IJ, Ganly I, Patel S, et al. The impact of microscopic extrathyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well-differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2011; 150: 1242-9.
- (119) Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1167-9.
- (120) Mc Griff NJ, Csako G, Gourgiotis L, et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med.* 2002; 34: 554-64.
- (121) Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med.* 1994; 33: 1249-52.
- (122) Toft AD. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 2001; 345: 512-6.
- (123) Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 61-74.
- (124) Bachelot A, Leboulleux S, Baudin E, et al. Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and high-dose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 376-9.
- (125) Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 346-51.
- (126) Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotrophin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5047-57.
- (127) Castagna MG, Brilli L, Pilli T, et al. Limited value of repeat recombinant thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 76-81.
- (128) Mazzaferri EL, Robbins RJ, Braverman LE, et al. Author's response: a consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4508-9.
- (129) Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH (rhTSH) useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1490-8.
- (130) Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA, et al. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002; 12: 37-43.
- (131) Wartofsky L. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002; 12: 583-90.

- (132) Helal BO, Merlet P, Toubert ME, et al. Clinical impact of 18F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative 131I scanning results after therapy. *J Nucl Med*. 2001; 42: 1464-9.
- (133) Wang W, Larson SM, Tuttle RM, et al. Resistance of 18-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid* 2001; 11: 1169-75.
- (134) Durante C, Montesano T, Torlontano M, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 636-42.
- (135) Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2014; 43: 401-21.
- (136) Kruijff S, Petersen JF, Chen P, et al. Patterns of structural recurrence in papillary thyroid cancer. *World J Surg*. 2014;38: 653-9.
- (137) Tufano RP, Clayman G, Heller KS, et al. Management of recurrent /persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid* 2015; 25: 15-27.
- (138) Dupuy DE, Monchik JM, Decrea C, et al. Radiofrequency ablation of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy. *Surgery* 2001; 130: 971-77.
- (139) Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW, et al. Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *Am J Roentgenol*. 2002; 178: 699-704.
- (140) Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2003; 197: 191-7.
- (141) Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstralh EJ, et al. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 2041-5.
- (142) Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, et al. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3184-9.
- (143) Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 4043-9.
- (144) Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y, et al. Iodine-131 treatment and high resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 3: 825-30.
- (145) Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, et al. Long term follow up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 377-82.
- (146) Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1996; 37: 598-605.

- (147) Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 49-64.
- (148) McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, et al. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 2003; 98: 356-62.
- (149) Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987; 60: 2372-5.
- (150) Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 4185-90.
- (151) Ganeshan D, Paulson E, Duran C, et al. Current update on medullary thyroid carcinoma. *Am J of Roentgenol*. 2013; 201: 867-76.
- (152) Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 2655-63.
- (153) Machens A, Dralle H. Biological relevance of medullary thyroid microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 1547-53.
- (154) Machens A, Gimm O, Ukkat J, et al. Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. *Cancer* 2000; 88: 1909-15.
- (155) Frank-Raue K, Rybicki LA, Erlic Z, et al. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat*. 2011; 32: 51-8.
- (156) Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol*. 2010; 72: 534-52.
- (157) Machens A, Dralle H. Benefit-risk balance of reoperation for persistent medullary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2013; 257: 751-7.
- (158) Rozycki GS. Surgeon-performed ultrasound: its use in clinical practice. *Ann Surg* 1998; 228:16-28.
- (159) Milas M, Stephen A, Berber E, et al. Ultrasonography for the endocrine surgeon: a valuable clinical tool that enhances diagnostic and therapeutic outcomes. *Surgery* 2005; 138:1193-201.
- (160) Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodule: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1941-6.
- (161) Kim EK, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 687-91.
- (162) Marqusee E, Benson CB, Frates MC, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000; 133:696-700.
- (163) Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 2003; 134: 946-55.
- (164) Solorzano CC, Carnerio DM, Ramirez M, et al. Surgeon-performed ultrasound in the management of thyroid malignancy. *Am Surg* 2004; 70: 576-80.

- (165) Stulak JM, Grant CS, Farley DR, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 2006; 141: 489-96.
- (166) Milsom JW, Jerby BL, Kessler H, et al. Prospective, blinded comparison of laparoscopic ultrasonography vs contrast-enhanced computerized tomography for liver assessment in patients undergoing colorectal carcinoma surgery. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 44-9.
- (167) Norton JA. Intraoperative methods to stage and localize pancreatic and duodenal tumors. *Ann Oncol* 1999; 10: 182-4.
- (168) Watson JC, Shawker TH, Nieman LK, et al. Localization of pituitary adenomas by using intraoperative ultrasound in patients with Cushing's disease and no demonstrable pituitary tumor on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 1998; 89: 927-32.
- (169) Lew JI, Rodgers SE, Solorzano CC. Developments in the use of ultrasound for thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2010; 22:11-6.
- (170) Lew JI, Solorzano CC. Use of ultrasound in the management of thyroid cancer. *The oncologist* 2010; 15: 253-8.
- (171) Solbiati L, Charboneau JW, Reading CC, et al. The thyroid gland. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Levine D. *Diagnostic Ultrasound*. 4th Edition. Philadelphia; 2010;p 708-41.
- (172) Park JS, Son KR, Na DG, et al. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 66-72.
- (173) Kwak JY, Kim EK, Youk JH, et al. Extrathyroidal extension of well differentiated papillary thyroid microcarcinoma on US. *Thyroid* 2008; 18: 609-14.
- (174) Shin JH, Han BK, Ko EY, et al. Differentiation of widely invasive and minimally invasive follicular thyroid carcinoma with sonography. *European Journal of Radiology* 2010; 74: 453-7.
- (175) Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, et al. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2008; 18: 523-31.
- (176) Mendez W, Rodgers SE, Lew JI, et al. Role of surgeon-performed ultrasound in predicting malignancy in patients with indeterminate thyroid nodules. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2487-92.
- (177) Jabiev AA, Ikeda MH, Reis IM, et al. Surgeon performed ultrasound can predict differentiated thyroid cancer in patients with solitary thyroid nodules. *Ann Surg Oncol* 2009, 16: 3140-5.
- (178) Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, et al. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8: 15-21.
- (179) Leboulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 3590-4.
- (180) Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg*. 2004; 28: 498-501.

- (181) Ito Y, Jikuzono T, Higashiyama T, et al. Clinical significance of lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma located in one lobe. *World J Surg.* 2006; 30: 1821-8.
- (182) Sippel RS, Elaraj DM, Poder L, et al. Localization of recurrent thyroid cancer using intraoperative ultrasound-guided dye injection. *World J Surg.* 2009; 33: 434-9.
- (183) Desai D, Jeffrey RB, McDougall IR, et al. Intraoperative ultrasonography for localization of recurrent thyroid cancer. *Surgery* 2001; 129: 498-500.
- (184) Karwowski JK, Jeffrey RB, McDougall IR, et al. Intraoperative ultrasonography improves identification of recurrent thyroid cancer. *Surgery* 2002; 132: 924-8.
- (185) Lucchini R, Puxeddu E, Calzolari F, et al. Recurrences of thyroid well differentiated cancer: ultrasonography-guided surgical treatment. *Minerva Chir.* 2008; 63: 257-60.
- (186) Lucchini R, Puxeddu E, Calzolari F, et al. Intraoperative ultrasonography in the surgery of recurrence of well differentiated thyroid cancer. *Chir Ital.* 2007; 59: 287-90.
- (187) Sopinski J, Kuzdak K. Navigation with use of intraoperative ultrasound in search for neoplastic lesions of endocrine glands. *Pol Przegl Chir.* 2013; 85: 262-70.
- (188) Ahn D, Sohn JH, Kim H. Surgeon performed intraoperative tumor localization in recurrent papillary thyroid carcinoma by ultrasound-guided intratumoral indigo carmin injection. *World J Surg.* 2014; 38: 1995-2001.
- (189) Harari A, Sippel R, Goldstein R, et al. Successful localization of recurrent thyroid cancer in reoperative neck surgery using ultrasound-guided methylene blue dye injection. *J Am Coll Surg.* 2012; 215: 555-61.
- (190) Zimmerman P, DaSilva M, Izquierdo R, et al. Intraoperative needle localization during neck reexploration. *The American Journal of Surgery* 2004; 188: 92-3.
- (191) Triponez F, Poder L, Zarnegar R, et al. Hook needle-guided excision of recurrent differentiated thyroid cancer in previously operated neck compartments: a safe technique for small, nonpalpable recurrent disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4943-7.
- (192) Hartl DM, Chami L, Al Ghuzlan A, et al. Charcoal suspension tattoo localization for differentiated thyroid cancer recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 2602-8.
- (193) Travagli JP, Cailleux AF, Ricard M, et al. Combination of radioiodine (¹³¹I) and probe-guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 2675-80.
- (194) Gulec SA. PET probe-guided surgery. *J Surg Oncol.* 2007; 96: 353-7.
- (195) Tukenmez M, Erbil Y, Barbaros U, et al. Radio-guided nonpalpable metastatic lymph node localization in patients with recurrent thyroid cancer. *J Surg Oncol.* 2007; 96: 534-8.
- (196) Ryan WR, Orloff LA. Intraoperative tumor localization with surgeon-performed ultrasound-guided needle dye injection. *Laryngoscope* 2011; 121: 1651-5.
- (197) Agcaoglu O, Aliyev S, Taskin HE, et al. The utility of intraoperative ultrasound in modified radical neck dissection: a pilot study. *Surg Innov.* 2014; 21: 166-9.
- (198) Ertas B, Kaya H, Kurtulmus N, et al. Intraoperative ultrasonography is useful in surgical management of neck metastases in differentiated thyroid cancers. *Endocrine* 2015; 48: 248-53.

- (199) Lee L, Steward DL. Sonographically-directed neck dissection for recurrent thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2008; 118:991-4.
- (200) Gac P, Cabane P, Amat J, et al. Incidence of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Rev Med Chile* 2007; 135: 26-30.